

**Всесвітня організація охорони здоров’я**

Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу

Модуль 4: Лікування

**Лікування лікарсько-стійкого туберкульозу**

Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу. Модуль 4: Лікування лікарсько-стійкого туберкульозу

ISBN 978-92-4-000699-7 (електронна версія) ISBN 978-92-4-000700-0 (друкована версія)

**© Всесвітня організація охорони здоров’я 2020 р.**

Деякі права захищені. Це керівництво доступно на умовах ліцензії Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 IGO (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo).

Згідно з умовами цієї ліцензії копіювання, поширення та адаптація роботи для некомерційних цілей дозволяється за умови відповідного цитування цього керівництва, як зазначено нижче. Використання цього керівництва не означає, що ВООЗ схвалює будь-яку конкретну організацію, продукцію чи послуги. Використання логотипу ВООЗ заборонене. У разі адаптації керівництва необхідно ліцензувати свою роботу відповідно до умов тієї ж або аналогічної ліцензії Creative Commons. У разі перекладу цього керівництва слід додати наступну відмову від відповідальності разом із запропонованим цитуванням: «Всесвітня організація охорони здоров’я (ВООЗ) не є автором цього перекладу. ВООЗ не несе відповідальності за зміст або точність цього перекладу. Оригінальне англійське видання є обов’язковим і автентичним виданням».

Будь-яке посередництво, що стосується суперечок, що виникають щодо ліцензії, здійснюється відповідно до правил посередництва Всесвітньої організації інтелектуальної власності. (http://www.wipo.int/amc/en/mediation/rules/)

**Пропоноване цитування.** WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

**Бібліографічний запис (БЗ).** БЗ доступний на вебсайті http://apps.who.int/iris.

Продажі, права та ліцензування. Щоб придбати публікації ВООЗ, перейдіть за посиланнямhttp://apps.who.int/bookorders. Інформацію щодо подання запитів стосовно комерційного використання та запитів стосовно прав та ліцензування, див. http://www.who.int/about/licensing.

**Сторонні матеріали.** Якщо ви хочете повторно використовувати матеріали з цієї роботи, які належать третім сторонам, наприклад, таблиці, малюнки чи зображення, ви несете відповідальність за визначення необхідності отримання дозволу для цього повторного використання та отримання дозволу від власника авторських прав. Ризик претензій внаслідок порушення будь-яких сторонніх компонентів у роботі покладається виключно на користувача.

**Загальні відмови від відповідальності.** Використані позначення та подання матеріалів у цій публікації не означають висловлення будь-якої думки з боку ВООЗ щодо правового статусу будь-якої країни, території, міста чи району чи їх органів влади, або щодо розмежування їхніх меж або кордонів. Пунктирні лінії на картах – це приблизні межі, які, можливо, ще не є повністю погодженими.

Згадка про конкретні компанії чи продукцію певних виробників не означає, що ВООЗ затвердила або рекомендує їх, надаючи перевагу іншим виробникам аналогічної продукції, не згаданим у цьому керівництві. За винятком помилок та упущень, назви фірмових продуктів відрізняються початковими великими літерами.

ВООЗ вжила всіх розумних запобіжних заходів для перевірки інформації, що міститься в цій публікації. Однак опублікований матеріал поширюється без жодних явних чи неявних гарантій. Відповідальність за інтерпретацію та використання матеріалу покладається на читача. ВООЗ в жодному разі не несе відповідальності за збитки, що виникли внаслідок використання цього матеріалу.

Редагування та дизайн здійснюється Inís Communication.

Операційне

Керівництво ВООЗ щодо туберкульозу

Модуль 4: Лікування

**Лікування лікарсько-стійкого туберкульозу**

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Всесвітня організація охорони здоров’я** |

**Зміст**

**Подяка iv**

**Скорочення та абревіатури V**

1. **Вступ 1**
2. **Загальновживані терміни та ключові визначення при лікуванні лікарсько - стійкого ТБ 2**
3. **Головні особливості при лікуванні лікарсько-стійкого ТБ 5**
4. Доступ до ТМЧ 5
5. Моніторинг та управління безпекою, забезпечення підтримки пацієнтів та ведення супутніх захворювань 7
6. Варіанти схем лікування лікарсько-стійкого ТБ 7

**4. Схема лікування чутливого до рифампіцину та резистентного до ізоніазиду ТБ 9**

1. Придатність 9
2. Склад та тривалість схеми лікування 10
3. Розгляд впровадження схеми лікування 11
4. Моніторинг лікування 12

**5. Короткострокова пероральна бедаквіліновмісна схема лікування МР/Риф-ТБ 14**

1. Придатність 14
2. Склад та тривалість схеми лікування 16
3. Основні підгрупи 17
4. Моніторинг лікування 18
5. Застосування модифікованих пероральних короткострокових схем лікування МР-ТБ під час операційного дослідження 19

**6. Довгострокові схеми лікування МР/Риф-ТБ 20**

1. Придатність 22
2. Лікарські препарати, що застосовуються у довгострокових схемах лікування МР-ТБ 23
3. Склад довгострокових схем лікування МР-ТБ 31
4. Пролонговане застосування бедаквіліну та одночасне застосування бедаквіліну та деламаніду 37
5. Дозування лікарських компонентів у довгострокових схемах лікування МР-ТБ 37
6. Тривалість довгострокових схем лікування МР-ТБ 38
7. Основні підгрупи 39
8. Моніторинг лікування 40

**7. Схема лікування МР-ТБ бедаквіліном, претоманідом, лінезолідом (БПЛ) із додатковою стійкістю до фторхінолонів 42**

1. Придатність 43
2. Склад та тривалість схеми лікування 44
3. Основні підгрупи 46
4. Розгляд впровадження схеми лікування 47
5. Моніторинг лікування 48

**8. Допоміжні препарати при лікуванні МР-ТБ 52**

1. Хірургічне втручання при лікуванні М/ШЛС-ТБ 52
2. Застосування кортикостероїдів 53
3. Застосування імуномодуляторів 53
4. Лікування хворих на ВІЛ, ко-інфікованих МР/Риф-ТБ 54

**9. Підтримка пацієнтів для забезпечення прихильності до лікування 55**

**10. Програмна імплементація схем лікування МР-ТБ 57**

**Список літератури 61**

**Додаток I: Дозування лікарських препаратів за ваговою категорією, що застосовуються у схемах лікування мультирезистентного ТБ стійкістю у дорослих та дітей 69**

**Подяка**

Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу було підготовлено Fuad Mirzayev, Linh Nguyen, Medea Gegia, Kerri Viney під загальним керівництвом Matteo Zignol та Tereza Kasaeva. Свої внески також зробили: Dennis Falzon, Ernesto Jaramillo, Олексій Коробіцин, Annemieke Brands, Sabine Verkuijl та Annabel Baddeley в рамках Глобальної програми ВООЗ протидії туберкульозу.

Глобальна програма ВООЗ протидії туберкульозу із вдячністю визнає внесок усіх експертів та рецензентів, які брали участь у розробці операційного керівництва. Дj складу ERG увійшли: Vineet Bhatia (Регіональне бюро ВООЗ для країн Південно-Східної Азії, Індія), Charles Daley (лікарня «Національне єврейське здоров'я», США), Christopher Gilpin (Міжнародна організація з міграції, Швейцарія), Rafael Laniado Laborin (Національна програма по боротьбі з ТБ, Мехіко), Ben Marais (Медична школа університету Сіднея, Австралія), YaDiul Mukadi (Агентство США з міжнародного розвитку, США), Mamel Quelapio (фонд боротьби з туберкульозом, Філіппіни), Maria Rodriguez (Національна програма по боротьбі з ТБ, Домініканська Республіка), Sarabjit Singh Chadha (Фонд інноваційної діагностики, Індія), Fraser Wares (фонд боротьби з туберкульозом, Нідерланди) та Askar Yedilbayev (ЄВРО ВООЗ, Данія).

Вказані нижче особи та організації також зробили свій внесок в рецензування керівництва, відгукнувшись на заклик до внесення коментарів для розділу 5 Посібника до Настанов ВООЗ із лікування лікарсько-стійкого туберкульозу у липні 2019 року: Jay Achar (MSF, Бельгія), Muhammad Asif (технічний консультант у Національній програмі по боротьбі з ТБ, М'янма), Draurio Barreira Cravo Neto (Unitaid, Швейцарія), Vineet Bhatia (Регіональне бюро ВООЗ для країн Південно-Східної Азії, Індія), Yuliya Chorna (Європейська коаліція по боротьбі з туберкульозом, Україна), Kelly Dooley (Школа медицини Джонса Гопкінса, США), Magdy Fawzy (Національна програма по боротьбі з ТБ, Єгипет), Abdul Ghafoor (Національна програма по боротьбі з ТБ, Пакистан), Elmira Gurbanova (Клініка пульмонології, Тартуський університет, Естонія), Edwin H. Herrera Flores (Перуанське товариство пневмології, Перу), Domingo Juan Palmero (Інфекційна лікарня Ф, Х. Муніса, Аргентина), Gary Maartens (Університет Кейптауна, Південна Африка), Lawrence Mbuagbaw (Мед. Центр Св. Джозефа Гамільтона, Канада), Ignacio Monedero-Recuero (Міжнародний союз боротьби з туберкульозом та легеневими захворюваннями, Франція), Ernesto Montoro (Регіональне бюро ВООЗ для країн Південно-Східної Азії, США), Suneetha Narreddy (лікарняна мережа Apolo Hospitals, Індія), Alberto Piubello (Міжнародний союз боротьби з туберкульозом та легеневими захворюваннями, Нігер), Maria Rodriguez (Національна програма по боротьбі з ТБ, Домініканська Республіка), Олена Скрахіна (Національна програма по боротьбі з ТБ, Білорусь), Shenjie Tang (Пекінська лікарня грудної клітини, Китай), Hoang Thanh Thuy (Національна програма по боротьбі з ТБ, В'єтнам), Ye Tun (лікарня Thingankyun General Hospital, М'янма), Francis Varaine (MSF, Франція), Interactive Research and Development (Пакистан), фонд боротьби з туберкульозом (Нідерланди), Партнери в галузі охорони здоров'я (США), The Sentinel Project, Treatment Action Group (США) та Агентство США з міжнародного розвитку (США).

Дизайн та компонування цього керівництва стали можливими завдяки фінансуванню Агентства США з міжнародного розвитку (USAID) та Unitaid.

|  |  |
| --- | --- |
| **Скороченнята абревіатури** | |
| **aDSM** | система активного моніторингу та управління безпекою застосування протитуберкульозних препаратів |
| **НЯ** | Небажане явище |
| **СНІД** | синдром набутого імунодефіциту |
| **сСШ** | скориговане співвідношення шансів |
| **АРТ** | антиретровірусна терапія |
| **АРВ** | антиретровірусний |
| **АСТ** | аспартатамінотрансфераза |
| **БПЛ** | схема лікування бедаквіліном, претоманідом та лінезолідом протягом 6–9 місяців |
| **ЦНС** | центральна нервова система |
| **СМР** | спинномозкова рідина |
| **ЛПК** | терапія під прямим контролем |
| **НСЛЗ** | нагляд за стійкістю до лікарських засобів |
| **ЛС-ТБ** | лікарсько-стійкий туберкульоз |
| **ТМЧ** | тест медикаментозної чутливості |
| **ЕКГ** | електрокардіографія |
| **КПФД** | комбіновані препарати з фіксованим дозуванням |
| **GDF** | Глобальний механізм із забезпечення лікарськими засобами |
| **GDG** | група з розробки керівництва |
| **GRADE** | Градації з оцінки, розробки та ранжування рекомендацій |
| **ВІЛ** | вірус імунодефіциту людини |
| **Нрез-ТБ** | чутливий до рифампіцину, резистентний до ізоніазиду туберкульоз |
| **ІДП** | індивідуальні дані пацієнта |
| **LPA** | лінійний зонд-аналіз |
| **ЛТБІ** | латентна туберкульозна інфекція |
| **МР-ТБ** | мультирезистентний туберкульоз |
| **МР/Риф-ТБ** | мультирезистентний/рифампіцин-резистентний туберкульоз |
| **MGIT** | пробірка з індикатором росту мікобактерій |
| **МІК** | мінімальна інгібуюча концентрація |
| **НПБТ** | Національна програма боротьби з туберкульозом |
| **ПАС кислота** | *п*-аміносаліцилова кислота |
| **ІП** | інгібітори протеази |
| **ФК/ФД** | фармакокінетика/фармакодинаміка |
| **ЛЖВ** | люди, які живуть з ВІЛ |
| **РКД** | рандомізоване контрольоване дослідження |

|  |  |
| --- | --- |
| **Риф-ТБ** | рифампіцин-резистентний туберкульоз |
| **СНЯ** | Серйозне небажане явище |
| **ТБ** | туберкульоз |
| **VOT** | лікування під безпосереднім наглядом за допомогою відео зв’язку |
| **WHO** | Всесвітня організація охорони здоров’я |
| **ШЛС-ТБ** | туберкульоз із широкою лікарською стійкістю |

**1. Вступ**

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) підготувала це *Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу* для надання практичних порад відносно доповнення останніх *Консолідованих настанов ВООЗ із лікування лікарсько-стійкого туберкульозу* (надалі – «Консолідовані настанови ВООЗ»). У цьому документі надається інформація щодо вибору та розробки схем лікування лікарсько-стійкого туберкульозу (ЛС-ТБ), включаючи мультирезистентний або рифампіцин-резистентний туберкульоз (МР/Риф-ТБ), а також підтверджений чутливий до рифампіцину, резистентний до ізоніазиду туберкульоз (Нрез-ТБ) *(1).*

Стратегії, описані в цьому модулі, в основному ґрунтуються на останніх рекомендаціях ВООЗ *(1-3),* які були сформовані групами з розробки керівництва (ГРК), використовуючи підхід Градації з оцінки, розробки та ранжування рекомендацій (GRADE) *(4).* Однак, у багатьох випадках рекомендаціям бракувало рівня клінічної та програмної деталізації, необхідної для його впровадження. Цей модуль доповнює керівні настанови практичними порадами, що ґрунтуються на найкращих практиках та знаннях із таких галузей, як фармакокінетика, фармакодинаміка, мікробіологія, фармакологічний нагляд, а також клінічне та програмне управління.

**2. Загальновживані терміни та ключові визначення при лікуванні лікарсько-стійкого ТБ**

У цьому розділі коротко описані основні терміни, які використовуються в цьому та інших модулях.

***Тест медикаментозної чутливості (ТМЧ)*** означає тестування in vitro, у якому використовуються молекулярні, генотипові методи виявлення мутацій, що викликають стійкість, або фенотипові методи для визначення чутливості до лікарських препаратів *(5, 6)*.

***Чутливий до рифампіцину, резистентний до ізоніазиду туберкульоз (Нрез-ТБ)*** викликають штами *Mycobacterium tuberculosis*, стійкими до ізоніазиду та стійкими до рифампіцину.

***Рифампіцин-резистентний туберкульоз (Риф-ТБ)*** викликають штами *M. tuberculosis*, стійкі до рифампіцину. Штами Риф-ТБ можуть виявляти чутливість або стійкість до ізоніазиду (тобто МР-ТБ), або стійкість до інших протитуберкульозних препаратів 1-го чи 2-го ряду.

***Мультирезистентний туберкульоз (МР-ТБ)*** викликають штами *M. tuberculosis*, стійкі принаймні як до ізоніазиду, так і до рифампіцину.

***Мультирезистентний/рифампіцин-резистентний туберкульоз (МР/Риф-ТБ)*** – термін, що використовується у цьому та інших посібниках для групування випадків МР-ТБ та Риф-ТБ разом із МР/Риф-ТБ; обидва випадки МР-ТБ та Риф-ТБ піддаються лікуванню схемами для МР-ТБ. МР/Риф-ТБ зазвичай стосується усіх пацієнтів, уражених МР-ТБ або Риф-ТБ.

***Лікування МР-ТБ*** означає варіанти лікування пацієнтів, хворих на МР/Риф-ТБ.

***Туберкульоз із широкою лікарською стійкістю (ШЛС-ТБ)*** – це туберкульоз, стійкий до будь-якого хіміотерапевтичного засобу із групи фторхінолонів та щонайменше до одного із трьох ін'єкційних лікарських засобів 2-го ряду (капреоміцин, канаміцин та амікацин), додатково

до множинної лікарської стійкості.1

***Екстенсивний (або прогресуючий) туберкульоз*** означає наявність двостороннього кавернозного туберкульозу легень або обширного ураження паренхіми на рентгенографії органів грудної клітки. У дітей віком до 15 років прогресуюче захворювання зазвичай визначається наявністю порожнин або двостороннього захворювання на рентгенографії органів грудної клітки.

***Гострий позалегеневий туберкульоз*** означає наявність міліарного туберкульозу або туберкульозного менінгіту. У дітей віком до 15 років позалегеневі форми захворювання, відмінні від лімфаденопатії (периферичні вузли або ізольована пухлина середостіння без здавлення), вважаються тяжкими (адаптовано з Wiseman et al., 2012 *(7)*).

1 Поточне визначення ШЛС-ТБ, імовірно, цілком може зазнати змін, враховуючи поступове припинення застосування ін'єкційних препаратів, ймовірність виникнення патернів стійкості, важливіших для теперішніх та майбутніх схем лікування, вдосконалення методів діагностики та ТМЧ. Зміни у визначенні ШЛС-ТБ стануть предметом майбутніх консультацій з експертами та будуть включені до переглянутих керівництв ВООЗ із нагляду та звітності. Вибір відповідних схем лікування для пацієнтів зі штамами, що виявляють МР-ТБ плюс додаткову стійкість до фторхінолонів (так звана «пре-ШЛС») стає все більш важливим та здійсненним завдяки швидкому розвитку молекулярного ТМЧ.

***Протитуберкульозний препарат (або засіб) 2-го ряду*** – це препарат, що застосовується для лікування лікарсько-стійкого ТБ. Деякі протитуберкульозні препарати 1-го ряду, що використовуються для лікування лікарсько-чутливого туберкульозу (наприклад, етамбутол, ізоніазид та піразинамід), також можуть застосовуватися у схемах лікування МР-ТБ. Наразі стрептоміцин вважається протитуберкульозним препаратом 2-го ряду та використовується лише як замінник амікацину у разі його відсутності, або коли наявна підтверджена стійкість до амікацину, але й при підтвердженій чутливості до стрептоміцину, а також при неможливості застосування пероральної схеми лікування.

***Короткострокова схема лікування МР-ТБ*** означає курс лікування МР/Риф-ТБ тривалістю менше 12 місяців, що значною мірою стандартизовано.

***Довгострокові схеми лікування МР-ТБ*** застосовуються для лікування МР/Риф-ТБ тривалістю не менше 18 місяців та розробляються із використанням ієрархії рекомендованих лікарських препаратів для включення мінімальної кількості протитуберкульозних препаратів, що вважаються ефективними на лікарсько-стійкій основі або історії хворого.

**Емпіричне лікування** - це початок лікування до лабораторного підтвердження лікарської стійкості. Емпіричні схеми лікування бувають або *стандартизованими* (склад та тривалість яких значною мірою фіксовані), або *індивідуалізованими* (тобто адаптованими до місцевої епідеміологічної ситуації або специфічних потреб конкретного пацієнта чи групи пацієнтів).2 Загалом, чим більше доступної інформації про медикаментозну стійкість, тим менше схема лікування вважається емпіричною, і тим більша ймовірність, що лікування виявиться ефективним без експозиції пацієнтів до непотрібні лікарських препаратів, які малоймовірно забезпечать ефективність. Саме тому, наявність повного спектру швидкого молекулярного тестування допомагає забезпечити пацієнтам визначену схему лікування з високою ймовірністю одужання.

***Ймовірність ефективності*** лікарського препарату оцінюється на основі одного або декількох із наступних критеріїв: підтверджена чутливість у конкретного пацієнта; підтверджена чутливість у випадку, що передбачається, джерелом; відсутність відомої стійкості до іншого лікарського засобу, що має перехресну стійкість до лікарських препаратів; рідкісне використання лікарського засобу в географічному районі або місцевості (можливо, в поєднанні з низьким рівнем стійкості медикаментозної стійкості у ході спостереження); та жодне попереднє використання препарату у схемі, якою не вдалося вилікувати конкретного пацієнта.3

***Використання ЛЗ за показаннями, не зазначеними в інструкції для медичного застосування*** означає використання фармацевтичного препарату відмінного від рамок, затверджених національним органом по контролю лікарських засобів (призначення, вікова група, дозування, тривалість або шлях застосування) *(8)*. Декілька препаратів (наприклад, фторхінолони, клофазимін та лінезолід) використовувалися застосування за показаннями, не зазначеними в інструкції для медичного застосування для лікування МР-ТБ. Однак, оскільки до цього часу було зібрано достатньо доказів щодо ефективності та безпечності їх використання при лікуванні туберкульозу, сучасне використання цих лікарських засобів вже не вважається використанням за показаннями, не зазначеними в інструкції для медичного застосування. Рішення про використання лікарських засобів за показаннями, не зазначеними в інструкції для медичного застосування зазвичай ґрунтується на клінічному судженні, коли лікарі очікують кращого лікування пацієнтів, використовуючи лікарські засоби поза списком, затвердженим національними органами по контролю ЛЗ. Такими препаратами виявилися бедаквілін та деламанід при застосуванні понад 6 місяців (див. Розділ 6 цього модуля).

***Небажане явище*** – це будь-яке несприятливе медичне явище, яке може проявлятися у хворого на туберкульоз під час лікування фармацевтичним препаратом, але не обов'язково має причинно-наслідковий зв’язок із цим лікуванням.

***Серйозне небажане явище*** – це побічна реакція, яка призводить до смерті або небезпечного для життя досвіду, до госпіталізації чи пролонгації госпіталізації, до персистентної або значної втрати працездатності, або до вродженої аномалії. Сюди належать серйозні небажані явища, які не одразу призводять до одного з наведених результатів, але потребують інтервенції для запобігання такого результату. Серйозні

2 Наприклад, емпірична схема лікування МР-ТБ може використовуватися серед діагностованих хворих на туберкульоз, які близько контактують із хворими на МР/Риф-ТБ та діагноз МР/Риф-ТБ яких ще не підтверджений діагностичним тестом, або з хворими із підтвердженим МР/Риф-ТБ, які все ще чекають на ТМЧ 2-го ряду (наприклад, результати лінійного зонд-аналізу для виявлення стійкості до фторхінолонів). У деяких пацієнтів (наприклад, у дітей або осіб, у яких підтвердився випадок МР/Риф-ТБ) остаточний діагноз не завжди можливо визначити, а розпочинання емпіричної терапії є найкращим варіантом для їхнього прогнозу.

3 У разі сумнівів щодо ефективності певного препарату, його все одно можна включити до схеми лікування, але при цьому слід вважати додатковим для цільової кількості необхідних лікарських препаратів (як правило, щонайменше чотирьох ефективних препаратів на початку лікування). У разі сумнівів щодо ефективності часто вимагається клінічне судження для визначення імовірної «ефективності» препарату, а також для визначення чи користь від застосування препарату переважає над будь-якою додатковою токсичністю, кількість отримуваних препаратів або іншими негативними факторами.

небажані явища можуть вимагати радикальної інтервенції наприклад, припинення застосування лікарського засобу, що імовірно спричинив ці явища.

***Операційне дослідження*** або ***дослідження впровадження*** були визначені як «використання методик систематичного дослідження для прийняття програмних рішень для досягнення конкретного результату» *(9)*. У контексті цього документу таке дослідження можна також охарактеризувати як прикладне дослідження, націлене на створення критичної доказової бази, яка сприятиме ефективному, стійкому та послідовному прийнятті інтервенцій в системі охорони здоров’я з метою покращення стану здоров'я або результатів лікування пацієнтів. У ньому розглядається відсутність знань між ефективністю, дієвістю та поточною практикою в цілях досягнення максимальних успіхів у боротьбі із захворюваннями *(10)*. Операційне дослідження також надає директивним органам інформацію, яка дозволяє їм підвищити ефективність своїх програм у галузі охорони здоров'я *(11)*.

**3. Головні особливості при лікуванні лікарсько-стійкого ТБ**

**3.1 Доступ до ТМЧ**

У діючих керівних принципах лікування лікарсько-стійкого ТБ наголошується на необхідності забезпечення доступу до надійних, якісних ТМЧ, які мають надаватися національними програмами боротьби з туберкульозом (НПБТ) та відповідними лабораторіями, з тим, щоб використовувати рекомендовані ВООЗ методи лікування. За допомогою швидкого молекулярного тесту НПБТ мають все більше можливостей для виявлення МР/Риф-ТБ та інших видів стійкості, а також для використання результатів при прийнятті рішень про лікування *(12, 13)* (див. також Розділи 4-7). Отже, швидкий молекулярний тест має бути наявним та доступним, щоб забезпечити ТМЧ принаймні для рифампіцину та фторхінолонів, враховуючи, що ТМЧ для обох цих препаратів являється необхідним при виборі найбільш відповідної початкової схеми лікування. У той час як НПБТ будують потенціал для забезпечення доступу до ТМЧ, вони також повинні зміцнювати потенціал системи нагляду для визначення локальної поширеності лікарсько-стійких туберкульозних штамів та для керівництва програмного менеджменту. Таку інформацію можна точно визначити лише шляхом належного нагляду, незалежно від того, чи ґрунтується він на даних звичайної діагностики ТМЧ у хворих на туберкульоз (тобто безперервного нагляду), чи на результатах спеціальних обстежень, репрезентативних для всього населення, яке хворіє туберкульозом (тобто обстежень лікарської стійкості) *(14)*. Місцеві дані нагляду за стійкістю до лікарських засобів (НСЛЗ) повинні давати точні оцінки частоти виникнення стійкості принаймні до рифампіцину та ізоніазиду у нових пацієнтів, та до фторхінолонів у випадках МР/Риф-ТБ, а також деякій інформації про частоту виникнення стійкості у відповідних підгрупах випадків повторного лікування (наприклад, рецидиви або відсутність ефективності після першого курсу лікування ТБ та повернення до початкового стану після відсутності подальшого спостереження). У деяких дослідженнях лікарської стійкості в даний час в якості основного цільового показника використовується стійкість до рифампіцину, враховуючи, що всі випадки Риф-ТБ мають право на схему лікування МР-ТБ *(1, 15)*.

ВООЗ рекомендує використовувати затверджений швидкий молекулярний ТМЧ у якості початкового тесту для виявлення медикаментозної резистентності до початку відповідного лікування для всіх хворих на туберкульоз, включаючи нових пацієнтів та пацієнтів, які вже хворіли туберкульозом. Підвищена розпізнаваність медикаментозної резистентності та покращений доступ до молекулярного експрес-тестування призвели до збільшення кількості програм для перевірки стійкості до рифампіцину на початковому етапі лікування ТБ. На додаток до діагностичного тесту Xpert MTB/RIF® для рифампіцину, лінійний зонд-аналіз здатний виявляти мутації, зазвичай пов’язані зі стійкістю до рифампіцину, ізоніазиду, фторхінолонів та ін'єкційних препаратів 2-го ряду. Наразі відсутній швидкий молекулярний тест етамбутолу чи піразинаміду. Результати LPA зазвичай стають доступними протягом декількох днів після проведення тесту, тому їх можна використовувати для визначення початкової схеми лікування Нрез-ТБ або деяких інших форм монорезистентного або полірезистентного туберкульозу. Окрім швидкості виконання аналізу, лінійний зонд-аналіз (LPA) також може надавати інформацію про закономірності мутацій, які здатні впливати на вибір лікування (наприклад, якщо наявна лише мутація *inh*A, можливо, що ізоніазид все ще може бути ефективним у високій дозі, а у разі, якщо наявна лише *kat*G мутація або наявні як *inh*A, так і *kat*G, ізоніазид втрачає ефективність, навіть у високій дозі). У разі виявлення​ стійкості до рифампіцину, слід негайно провести швидкі молекулярні тести на стійкість до ізоніазиду, фторхінолонів та амікацину для того, щоб визначитися із вибором схеми для лікування. *(16)*. Наразі швидкий молекулярний тест як рифампіцину, так і фторхінолонів є широкодоступним; країни накопичили досвід у використанні цих швидких тестів, і, за необхідності, основним донорам надається підтримка в забезпеченні доступу. Комерційно доступні швидкі молекулярні методи (наприклад, LPA 2-го ряду) виявляють близько 85% стійких до фторхінолону ізолятів *(13)*. Культуральний ТМЧ фторхінолонів

слід враховувати при високому поширенні стійкості до цих лікарських засобів або за наявності підозри на стійкість, незважаючи на те, що результати молекулярних тестів негативні.

Державні програми повинні працювати над створенням ТМЧ для всіх протитуберкульозних препаратів, для яких на даний час існують узгоджені надійні та відтворювані методи (наприклад, для бедаквіліну, лінезоліду, клофазиміну, деламаніду та піразинаміду). Критичні концентрації для різних лікарських засобів були або встановлені вперше (бедаквілін, деламанід, клофазимін та лінезолід), або переглянуті (фторхінолони) у технічній консультації ВООЗ у 2017 році *(17)*. У разі доступності, цільове або повне геномне секвенування (або секвенування гену *pncA* ) буде використано в якості еталонного методу для виявлення стійкості до піразинаміду. Чутливість до етіонаміду/протіонаміду частково можна визначити, ґрунтуючись на результатах молекулярного тесту на стійкість до ізоніазиду (тобто, наявності мутацій у промоторній ділянці гену *inhA* ) за допомогою аналізу LPA. ТМЧ за фенотиповим методом не рекомендується проводити регулярно для таких препаратів: циклосерину/теризідону, етамбутолу, етіонаміду/протіонаміду, іміпенему/меропенему або *п*-аміносаліцилової кислоти, оскільки результати можуть виявитися недостовірними *(16)*.

Неможливість регулярного проведення ТМЧ для всіх пацієнтів, незважаючи на всі можливі зусилля, не повинна бути перешкодою для початку життєзберігаючої схеми лікування МР-ТБ, але завжди повинна розглядатися у контексті потенційного ризику призначення неефективного лікування та посилення медикаментозної резистентності з подальшим зниженням імовірності успішного результату лікування. Якщо ТМЧ все ще недоступний для протитуберкульозних препаратів 2-го ряду, лікар або керівник програми боротьби з туберкульозом повинні оцінити ймовірність ефективності використовуваних лікарських препаратів із врахуванням історії використання пацієнтом протитуберкульозних препаратів 2-го ряду, лікарсько-стійкого контакту або нульового пацієнта, а також останніх репрезентативних даних спостереження стосовно лікарської стійкості. Саме тому, при розробці схеми лікування слід враховувати достовірну клінічну історію експозиції протитуберкульозних препаратів 2-го ряду, при цьому анамнез захворювання не слід вважати основним джерелом доказів, яким можна керуватися при клінічному судженні. Для дітей не завжди є можливість отримати результат TМЧ внаслідок труднощів із отриманням належного зразка або відсутності бактеріологічного підтвердження. Відповідно, розробка лікування зазвичай відбувається на основі лікарсько-стійкої схеми із нульовим пацієнтом. У разі відсутності індивідуального ТМЧ, відповідні дані нагляду стають ключовими для обґрунтування вибору та розробки схем лікування МР-ТБ. На додаток до результатів нагляду за стійкістю до протитуберкульозних препаратів, лікарям важливо знати, які лікарські препарати часто використовувались у певних географічних умовах або групах пацієнтів. Якщо ТМЧ відсутні у звичайному доступі для окремих пацієнтів, можна розглянути можливість зберігання ізолятів *M. tuberculosis,* зібраних на початковому рівні або під час моніторингу лікування з метою забезпечення повногеномного секвенування у разі неефективності лікування.

Результати ТМЧ, як правило, використовуються для визначення вибору хіміотерапії у схемах лікування ТБ та МР-ТБ. При ґрунтуванні на лабораторних роботах, що гарантують зовнішню якість, ТМЧ до ізоніазиду, рифампіцину та фторхінолонів вважаються найбільш корисними для клінічних цілей. ТМЧ фенотиповим методом (у пробірці з індикатором росту мікобактерій) для бедаквіліну, лінезоліду, клофазиміну, піразинаміду та деламаніду наразі також були валідовані *(16, 17)*. Мутації в промоторній ділянці гену *inh*A виявляються за допомогою LPA 1-го ряду, ці мутації забезпечують стійкість до тіонамідів. Швидка імплементація та використання цих методів необхідні для забезпечення раціональної антимікробної терапії та супроводження переходу до нових схем лікування. Стандартизований метод TМЧ для претоманіду знаходиться на стадії розробки та буде доступний найближчим часом. Необхідно в пріоритетній послідовності створити можливість для проведення тестів для щонайменше бедаквіліну та лінезоліду. Однак, прийняття й впровадження схеми лікування (згідно з нещодавніми рекомендаціями ВООЗ) може та повинно тривати в період створення цієї можливості для проведення ТМЧ.

ТМЧ фенотиповим методом для етамбутолу, етіонаміду та протіонаміду може бути неточним та не відтворюваним, особливо в умовах, що не забезпечують належні гарантії зовнішньої якості. Більш того, погоджені методи ТМЧ для деяких інших лікарських засобів 2-го ряду (наприклад, циклосерину/теризідону, іміпенем-циластатину/меропенему та ПАС кислоти) не були встановлені *(16)*.

Незважаючи на деякі невизначеності щодо ТМЧ, НПБТ повинні спрямовуватися на перевірку медикаментозної резистентності та обмеження емпіричної терапії до мінімуму. Клінічна відповідь на лікування пацієнта має завжди знаходитись під ретельним моніторингом. У разі поганої відповіді на лікування, слід враховувати недіагностовану стійкість, а також альтернативні пояснення неефективної відповіді на лікування (наприклад, погана або нестійка прихильність до лікування, запальний синдром відновлення імунітету (ЗСВІ) або наявність супутніх захворювань) *(18)*.

**3.2 Моніторинг та управління безпекою, забезпечення підтримки пацієнтів та ведення супутніх захворювань**

Усі види лікування повинні проводитися відповідно до рекомендованих стандартів ВООЗ, включаючи допомогу та підтримку, орієнтовані на пацієнта, за необхідності, усвідомлену згоду, принципи належної клінічної практики, aDSM для активної форми туберкульозу та регулярний моніторинг пацієнтів для оцінки ефективності схеми лікування. Медичні працівники повинні запропонувати ретельне клінічне та бактеріологічне спостереження, щоб оцінити відповідь на лікування туберкульозу, із загальною лабораторною підтримкою для контролю та управління небажаними явищами та супутніми захворюваннями. Надання соціальної підтримки має важливе значення для забезпечення прихильності до лікування *(5)*. Певні програмні компоненти (наприклад, aDSM) *(5, 19)* рекомендуються для всіх пацієнтів на будь-якій схемі лікування МР-ТБ. У медичну карту лікування пацієнта слід включити відповідний графік лабораторних досліджень та клінічних обстежень для виявлення небажаних явищ*(5)*. У деяких умовах, при яких aDSM не розроблена, а національні настанови оновлені ще не повною мірою, пацієнтів не слід змушувати чекати, поки повністю сформують компоненти програми, перш ніж вони зможуть отримати потенційно життєзабезпечуючі інтервенції. Консолідовані настанови ВООЗ також підкріплюють повідомлення про те, що підтримка пацієнтів є критичною для належної прихильності та покращення результатів лікування *(1)*.

**3.3 Варіанти схем лікування лікарсько-стійкого ТБ**

Позначення схем лікування, які використовуються в таблицях та в цьому документі, вказують кількість місяців, протягом яких застосовується відповідна комбінація лікарських препаратів; якщо певні лікарські засоби застосовуються протягом різної тривалості, це також відзначається за допомогою підпису у дужках. Нижче наведено приклади позначень схем лікування:

* Схема лікування ізоніазид-резистентного туберкульозу: **6 (H)REZ-Lfx** (6-місячна схема лікування, що складається з рифампіцину, етамбутолу, піразинаміду, левофлоксацину. Ізоніазид можна додавати при застосуванні 4-КПФД (HREZ).
* Короткострокова схема лікування МР/Риф-ТБ: **4–6 БДК(6 місяці)-ЛФЦ/МФЦ-ЦФЦ-З-Е-Хх-Ето / 5 ЛФЦ/МФЦ-ЦФЗ-З-E** (короткострокова пероральна бедаквіліновмісна схема лікування).
* Короткострокова схема лікування МР/Риф-ТБ із стійкістю до квінолону: **6–9 БДК-П-ЛЗД** (6–9 місячна схема лікування, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду – схема БПЛ).
* Довгострокова схема лікування МР/Риф-ТБ: **18 БДК(6 місяців)-ЛФЦ/МФЦ-ЛЗД-ЦФЗ** (18-місячна схема лікування, що складається з бедаквіліну протягом перших 6 місяців та левофлоксацину або моксифлоксацину, лінезоліду, клофазиміну протягом 18 місяців).

Ізоніазид є одним із найважливіших компонентів схеми лікування туберкульозу 1-го ряду. Пацієнти із Нрез-ТБ, що отримують лікування 2HREZ/4HR4 знаходяться у значно вищому ризику отримати неефективне лікування, рецидив або набути додаткову стійкість, ніж пацієнти з лікарсько-чутливим туберкульозом. Набуття MР-TБ є серйозним наслідком неналежного лікування Hрез-TБ, враховуючи, що хвороба потребує набагато тривалішого лікування більшою кількістю препаратів 2-го ряду. **6-місячна схема лікування із застосуванням рифампіцину, етамбутолу, піразинаміду та левофлоксацину 6(H)REZ-Lfx є рекомендованим варіантом лікування пацієнтів із підтвердженим Нрез-ТБ та чутливим до рифампіцину туберкульозом**. Схема лікування 6(H)REZ призначається пацієнтам із Нрез-ТБ, у яких чутливість до рифампіцину невідома та яким не можна призначати левофлоксацин, або хворим на Нрез-ТБ із стійкістю до фторхінолону, непереносимістю левофлоксацину або іншими протипоказаннями.

Для пацієнтів із МР/Риф-ТБ без попередньої експозиції лікарських препаратів 2-го ряду більше 1 місяця, у яких відсутня стійкість до фторхінолонів та екстенсивний туберкульоз або гострий позалегеневий туберкульоз, найкращим варіантом лікування є **короткострокова пероральна бедаквіліновмісна**

4 2HREZ/4HR – ізоніазид, рифампіцин, етамбутол та піразинамід щодня протягом 2 місяців, а потім чотири місяці ізоніазиду та рифампіцину.

**схема лікування** (**4–6 БДК(6 місяців)-ЛФЦ/МФЦ-ЦФЦ-З-E-Хх-Ето / 5 ЛФЦ/МФЦ-ЦФЦ-З-E**5). В умовах з високою ймовірністю стійкості до інших лікарських препаратів у схемі лікування (або у пацієнтів із підтвердженою стійкістю до інших лікарських препаратів) можуть здійснюватися подальші модифікації короткострокової пероральної бедаквіліновмісної схеми з використанням пріоритетного групування протитуберкульозних препаратів 2-го ряду під час оперативних досліджень. Ефективність, безпека та переносимість таких модифікацій для схем лікування, що не перевищують 12 місяців, невідомі, а тому їх слід оцінювати в умовах оперативного дослідження *(1)*. Існують ситуації, коли для таких пацієнтів надається перевага довгостроковими схемами лікування.

Хворі на МР/Риф-ТБ із прогресуючим туберкульозом, важкими формами позалегеневого туберкульозу, додатковою стійкістю до фторхінолонів або експозицією до лікування лікарськими препаратами 2-го ряду більше 1 місяця отримають користь від **індивідуалізованої довгострокової схеми,** розробленої із використанням пріоритетного групування ЛЗ ВООЗ, рекомендованих у консолідованих настановах ВООЗ (Таблиця 6.1).

**6 -9-місячна схема лікування, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду (БПЛ),** може використовуватися в умовах операційного дослідження пацієнтів із МР/Риф-ТБ та додатковою стійкістю до фторхінолонів, що не піддавалися попередній експозиції бедаквіліном або лінезолідом (визначено як < 2 тижні). Ця схема лікування не може розглядатися для програмного використання у всьому світі допоки не будуть створені додаткові докази відносно ефективності та безпечності. Однак, для окремих пацієнтів, для яких розробка ефективної схеми лікування на основі існуючих рекомендацій неможлива, схема лікування БПЛ може розглядатися, як крайній захід у програмних умовах (поза операційними дослідженнями). Таке впровадження вимагає високих стандартів контролю за відповіддю на лікування, небажаними явищами та забезпечення ефективної підтримки пацієнтів.

Рішення стосовно відповідних схем лікування слід приймати на основі ймовірної ефективності, безпечності, переваги пацієнта та клінічного судження, враховуючи при цьому результати тесту на чутливість, історію лікування пацієнта, ступінь важкості та місце захворювання.

5 Бедаквілін застосовується протягом 6 місяців. Левофлоксацин/моксифлоксацин, етіонамід, етамбутол, ізоніазид (висока доза), піразинамід та клофазимін застосовуються протягом 4 місяців (із можливістю продовження до 6 місяців, якщо у пацієнта залишається позитивний мазок мокротиння по завершенню 4 місяців), за якими 5 місяців лікування левофлоксацином/моксифлоксацином, клофазиміном, етамбутолом та піразинамідом.

**4. Схема лікування чутливого до рифампіцину та стійкого до ізоніазиду ТБ**

ВООЗ випустила свої перші доказові настанови щодо лікування Нрез-ТБ із використанням підходу GRADE у 2018 році *(1)*. Настанови ґрунтуються на наступних двох рекомендаціях:

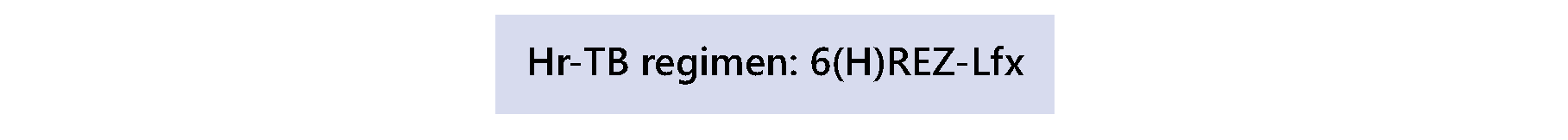
**Рекомендація 1.1 У пацієнтів із підтвердженим чутливим до рифампіцину, резистентним до ізоніазиду туберкульозом, лікування рифампіцином, етамбутолом, піразинамідом та левофлоксацином рекомендується тривалістю протягом 6 місяців.**

*(Умовна рекомендація, дуже низька визначеність в оцінках ефекту)*

**Рекомендація 1.2 Пацієнтам із підтвердженим чутливим до рифампіцину, резистентним до ізоніазиду туберкульозом, не рекомендується додавати до схеми лікування стрептоміцин або інші ін’єкційні засоби.**

*(Умовна рекомендація, дуже низька визначеність в оцінках ефекту)*

Винесені рекомендації носять умовний характер *(4)* та характеризуються дуже низьким ступенем достовірності доказів. Базову схему лікування можна резюмувати як таку:



**Схема лікування Нрез-ТБ: 6(H)REZ-Lfx**

Усі лікарські препарати, зазначені у цій схемі лікування, приймаються щодня протягом 6 місяців. При застосуванні комбінованих препаратів із фіксованим дозуванням (КПФД) ізоніазид входить до складу, але не є обов'язковим для цієї схеми лікування. Якщо застосування левофлоксацину неможливе через наявність стійкості до фторхінолону, непереносимості або інших протипоказань до застосування фторхінолону, то можуть призначати схему 6(H)REZ – щодня протягом 6 місяців.

**4.1 Придатність**

Застосування схеми лікування Hрез-TБ рекомендується після підтвердження стійкості до ізоніазидів та виключення стійкості до рифампіцину. Слід виключити стійкість до рифампіцину за допомогою швидких молекулярних тестів (наприклад, Xpert MTB/RIF) перед використанням левофлоксацину; це робиться для того, щоб уникнути ненавмисного лікування MР/Риф-TБ при невідповідній схемі лікування. В ідеалі також необхідно провести ТМЧ до фторхінолонів та піразинаміду.

Не рекомендується призначати схему лікування Нрез -ТБ, якщо не підтверджена стійкість або її висока ймовірність до ізоніазиду (наприклад, хворий, у якого підтверджений туберкульоз, який тісно контактує із особою з документально підтвердженим випадком Нрез-ТБ). Так можна запобігти непотрібному використанню левофлоксацину та пролонгованій експозиції піразинамідом у хворих на туберкульоз, яких можна вилікувані за допомогою схем 2HREZ/4HR. Після того, як схему лікування Нрез-ТБ розпочато, якщо результати початкового ТМЧ демонструють чутливість до ізоніазиду, схему можна модифікувати таким чином, щоб пацієнт ефективно пройшов курс лікування туберкульозу препаратами 1-го ряду.

Рекомендації стосуються як дорослих, так і дітей, включаючи людей, що живуть із ВІЛ (ЛЖВ). Таким чином, тестування на ВІЛ та лікування ЛЖВ антиретровірусною терапією має важливе значення, а метою

єпочаток АРТ протягом 8 тижнів від початку лікування туберкульозу (незалежно від кількості CD4), або протягом перших 2 тижнів у пацієнтів із глибокою імуносупресією (наприклад, кількість CD4 <50 клітин/мм3) *(20)*. Схема лікування, імовірно, буде ефективною для пацієнтів із позалегеневим Нрез-ТБ, проте рекомендується проконсультуватися із відповідними фахівцями.

Передбачається, що лікування Нрез-ТБ розпочинається тоді, коли виникає будь-яка з наступних обставин:

* При підтвердженні Нрез-ТБ та виключені стійкості до рифампіцину перед початком лікування туберкульозу – у таких випадках схема 6(H)REZ-Lfx призначається негайно. При впевненому припущенні діагнозу (наприклад, тісні контакти підтвердженого джерела Нрез-ТБ), але все ще не отриманих результатах TМЧ, дозволяється розпочати схему лікування. Якщо результати ТМЧ, отримані на початку лікування, в кінцевому підсумку показують сприйнятливість до ізоніазиду, то лікування левофлоксацином припиняється, і пацієнт продовжує лікування для того, щоб завершити схему лікування 2HREZ / 4HR; або
* Hрез-TБ виявляється після початку лікування схемою 2HREZ/4HR (сюди належать пацієнти, у яких була не діагностована стійкість до ізоніазиду на початку лікування, або які розвинули стійкість до ізоніазиду під час лікування препаратами 1-го ряду) - у таких випадках необхідно проводити (або повторювати) швидкі молекулярні тести на стійкість до рифампіцину. Після виключення стійкості до рифампіцину проводиться повний 6-місячний курс за схемою (H)REZ-Lfx. Тривалість лікування обумовлена​ необхідністю призначати левофлоксацин протягом 6 місяців, що, як правило, означає, що супутні лікарські препарати 1-го ряду приймаються довше. Звіт про стійкість під час лікування ставить перед лікарем виклик, оскільки результати можуть більше не відображати медикаментозну чутливість до лікарських засобів наявної бактеріальної популяції, враховуючи, що неадекватна схема лікування (часом функціональна монотерапія) може сприяти набуттю додаткової стійкості через певний проміжок часу. Неочікуване виявлення стійкості до одного препарату має спонукати лікаря до повторного проведення ТМЧ для інших препаратів у схемі. Приклад у Вкладці 4.1 ілюструє типову ситуацію, яка може виникнути.

**4.2 Склад та тривалість схеми лікування**

Тривалість лікування Hрез-TБ визначається необхідністю проходження 6-місячної фторхінолоновмісної схеми лікування. Це означає, що при встановленні діагнозу «Нрез-ТБ» *після* початку схеми лікування препаратами 1-го ряду, супутні лікарські препарати (HREZ) врешті решт призначатимуться впродовж більше 6 місяців.

У пацієнтів із кавернозним туберкульозом легень та позитивними мазками культури та мокротиння, пролонгацію схеми (H)REZ-Lfx після 6 місяців лікування можна розглядати у кожному конкретному випадку. Пролонгація лікування збільшує ризик токсичності, особливо від піразинаміду та етамбутолу, які зазвичай призначаються лише протягом 2 місяців у схемі лікування туберкульозу 1-го ряду. Докази, переглянуті настановою ВООЗ щодо Нрез-ТБ, виключали рекомендацію щодо обмеження тривалості прийому піразинаміду менше, ніж 4 місяці при отриманні фторхінолону.

Левофлоксацин є кращим фторхінолоном для схем лікування Hрез-TБ із двох причин. По-перше, вплив моксифлоксацину помітно зменшується при його комбінації із рифампіцином *(21)*. У випадку із левофлоксацином такого ефекту зафіксовано не було, можливо, тому, що така взаємодія привернула менше уваги для її дослідження. По-друге, схоже, що левофлоксацин викликає меншу пролонгацію QT інтервалу, ніж моксифлоксацин.

Левофлоксацин включають до схем лікування Нрез-ТБ, за винятком наступних випадків: коли стійкість до рифампіцину неможливо перевірити, коли наявна зареєстрована стійкість або відома непереносимість фторхінолонів, а також за наявності в анамнезі пацієнта пролонгації QT інтервалу та вагітності. У разі неможливості використання фторхінолону, пацієнта із Hрез-TБ все ще можна лікувати схемою 6(H)REZ; стрептоміцин у таких випадках не потрібен.

Для зручності пацієнта та простоти застосування комбіновані препарати з фіксованим дозуванням (КПФД) зі схеми HREZ можуть використовуватися для лікування Hрез-TБ (оскільки наразі немає доступних КПФД у схемі REZ). Дозування інших препаратів 1-го ряду у схемі лікування Hрез-TБ таке ж, як і у стандартизованій схемі 2HREZ/4HR 1-го ряду. Не було доведено, що включення ізоніазиду у схему лікування не приносить істотної користі чи шкоди пацієнтам, проте ізоніазид може послабити гепатотоксичність піразинаміду *(22, 23)*. Ізоніазид у високій дозі

|  |
| --- |
| (10-15 мг/кг на добу) все ще може виявляти ефективність при застосуванні у комбінованих схемах лікування за наявності ізольованих мутацій *inh*A, пов’язаних із мінімальною інгібуючою концентрацією (MIК), навіть у «швидких ацетиляторах» (тобто в тих, хто швидко метаболізує ізоніазид) *(24)*. За наявності мутацій таких, як *inh*A та *kat*G, додавання ізоніазиду (навіть у високій дозі) навряд чи підвищить ефективність схеми лікування. |
| **Вставка 4.1. Оцінка типового випадку – затримка результату ТМЧ пацієнта, що знаходиться на схемі лікування 1-го ряду**  Перед початком лікування схемою 2HREZ/4HR, пацієнт із чутливим до рифампіцину ТБ, підтвердженим за допомогою тесту Xpert MTB/RIF, надіслав зразок мокротиння в регіональну лабораторію для проведення ТМЧ фенотиповим методом. Через три місяці результати повернулися до лікаря, на них спостерігалася чутливість до етамбутолу і піразинаміду, але також стійкість до ізоніазиду. Тим часом пацієнт мав прихильність до своєї схеми лікування, набирав вагу і не виявляв жодних симптомів протягом 2 місяців.  Про що слід подумати лікареві та яких вжити заходів?   * З огляду на те, що результати ТМЧ були отримані З місяці тому, первісна картина стійкості може більше не вказувати на поточну ситуацію, оскільки бактерії, ймовірно, набули додаткової стійкості. * З початку третього місяця пацієнт повинен був перебувати у фазі продовження прийому ізоніазиду та рифампіцину (які зазвичай представлені у вигляді КПФД); однак насправді пацієнт знаходиться на монотерапії рифампіцином. Могла розвинутися стійкість до рифампіцину, а тому таку можливість потрібно перевірити, навіть якщо клінічний прогрес свідчить про те, що схема працює. Необхідно провести повторний тест Xpert MTB/RIF.   + При виявленні стійкості до рифампіцину, пацієнту слід розпочати лікування МР-ТБ (детально описано в розділах 5–7). * Якщо стійкість до рифампіцину не виявлена, пацієнта необхідно перевести на лікування схемою (H) REZ-Lfx на 6 місяців. В ідеалі, необхідно провести ТМЧ до хінолонів. |

Пацієнти із Нрез-ТБ можуть мати схильність до підвищеного ризику набуття додаткової стійкості та МР-ТБ, що може проявлятися в ході того ж процесу лікування або подальшим виникненням рецидиву. Вплив додаткової стійкості до етамбутолу та піразинаміду на лікування Hрез-TБ залишається незрозумілим.

**4.3 Розгляд впровадження схеми лікування**

Схеми, рекомендовані для лікування Hрез-TБ, не мають інтенсивної фази та фази продовження, що спрощує надання та моніторинг лікування. Лікування проводиться щодня, слід уникати періодичного лікування. Для забезпечення сприятливих результатів лікування слід розглянути відповідні заходи для підтримки прихильності до лікування, такі як терапія під прямим контролем, соціальна підтримка та використання цифрових технологій. *(2)*.

Вартість лікарських препаратів при компонуванні повної схеми 6(H)REZ із левофлоксацином вища, ніж вартість схеми 2HREZ/4HR, що використовується для пацієнтів з лікарсько-чутливим туберкульозом *(25)*. Тим не менш, схема 6(H)REZ – це доступна та можлива інтервенція навіть для пацієнтів із низьким рівнем доходів. Застосування КПФД спрощує лікування та знижує витрати, а застосування диспегованих лікарських форм HRZ, етамбутолу та левофлоксацину є бажаним лікуванням для дітей. Як і у випадку з лікуванням інших форм туберкульозу, витрати, пов'язані з належним наданням допомоги (наприклад, ТМЧ, підтримка прихильності та клінічний моніторинг), значно перевищують витрати на лікарські препарати.

Наразіне затверджено жодної діагностичної платформи для виявлення Hрез-TБ, яка б відповідала швидкості та зручності тесту Xpert MTB/RIF для виявлення стійкості до рифампіцину, хоча новий картридж Xpert, який може виявити стійкість ізоніазиду, знаходиться на стадії розробки. LPA 1-го ряду може виявити стійкість до ізоніазиду; для цього потрібна інфраструктура, яка, як правило, доступна в провінційній або центральній установі. Звичайний час обробки зразка за допомогою LPA становить приблизно 2–3 дні залежно від серії. ТМЧ на основі рідкої культури (або ПІРМ) також здатний виявити Hрез-TБ на рівні референтної лабораторії, але це означає обов'язкову затримку при обробці щонайменше на 10 днів. Тестування на твердих носіях також може бути розглянуте як варіант, але для отримання результатів потрібно декілька місяців, а отже, цей підхід має обмежене використання для базового тестування та моніторингу відповіді на лікування.

Поточні епідеміологічні дані свідчать про те, що понад три чверті глобального тягаря Hрез-TБ припадає на раніше неліковані ("нові") випадки туберкульозу. Попереднє лікування туберкульозу, таким чином, не є запевняючим показником ризику розвитку Hрез-TБ: кореляція з попереднім лікуванням туберкульозу слабша, ніж із МР-ТБ. Тому збереження ТМЧ до ізоніазиду для таких пацієнтів навряд чи призведе до виникнення багатьох випадків Hрез-TБ. Існують різні занепокоєння щодо емпіричної терапії Hрез-TБ раніше пролікованих пацієнтів з туберкульозом без попереднього проведення тесту медикаментозної чутливості. По-перше, така терапія призведе до зайвого лікування препаратами фторхінолонів та пролонгації використання піразинаміду серед багатьох пацієнтів. Серед більшості випадків повторного лікування не буде спостерігатися Hрез-TБ, а вилікувати можна буде за допомогою схеми 2HRZE/4HR. По-друге, якщо на вихідному рівні лікування не буде виключено стійкості до рифампіцину, пацієнти з МР/Риф-ТБ піддаватимуться неадекватній схемі лікування, ризикуючи набути додаткову стійкість, включно до фторхінолонів. По-третє, ця політика відверне фокус програми від тестування нових (раніше нелікованих) хворих на туберкульоз, які, як правило, несуть основний тягар Нрез-ТБ. Нарешті, такий підхід ризикує заново створити «схему повторного лікування», аналогічну ситуації, яка донедавна панувала у багатьох умовах, коли без розбору застосовували 8-місячну схему лікування «Категорія 2», що містить стрептоміцин, для всіх раніше пролікованих пацієнтів з ТБ.

У ситуації належного доступу до TМЧ, логічний алгоритм діагностики запустить Xpert MTB/RIF у якості первинного тесту для всіх оцінених пацієнтів на ознаки туберкульозу. Випадки, в яких підтверджено туберкульоз та не виявлена стійкість до рифампіцину, будуть додатково перевірені за допомогою LPA. Рідка культура може замінити LPA, але додаткова затримка в отриманні результатів є недоліком процесу.

**4.4 Моніторинг лікування**

Клінічний моніторинг пацієнтів, які перебувають на лікуванні Hрез-TБ, відповідає аналогічним принципам, що застосовуються при інших схемах лікування протитуберкульозної терапії 1-го ряду (Розділи 5.4 та 6.8). Бактеріологічний моніторинг мокротиння, як правило, відбувається за тим же графіком, що і лікарсько-чутливий туберкульоз, за допомогою прямої мікроскопії на 2, 5 та 6 місяцях. Однак, бажано провести мікроскопію культури разом із мікроскопією мазка (або принаймні на останньому місяці лікування) для перевірки наявності будь-якої стійкості, особливо до рифампіцину. Відсутність відповіді на лікування слід дослідити за допомогою ТМЧ.

Функціональні проби печінки та нирок, а також інші аналізи крові можуть знадобитися на основі клінічних проявів захворювання та використовуваних лікарських препаратів. Процедура електрокардіографії (ЕКГ) для пацієнтів на схемі 6(H)REZ-Lfx зазвичай не потрібна, якщо немає інших ризиків для пролонгації QT інтервалу. Протитуберкульозні препарати 1-го ряду можуть викликати небажані явища, які в основному проявляються у легкій, несерйозній та самообмежувальній формах, або легко керовані за допомогою основних заходів. Лікарі, що лікують туберкульоз, швидше за все, знайомі із застосуванням цих лікарських препаратів, ніж із левофлоксацином, який має досить хороший профіль безпеки як для дорослих, так і для дітей, коли застосовується у дозі, рекомендованій у додатку I, навіть при прийомі протягом 6 місяців (як у схемах лікування MР-ТБ – див. розділ 6.2 та таблицю 6.4). Під час консультації з фахівцем рекомендується провести регулювання дози, якщо кліренс креатиніну становить нижче 50 мл/хв *(5)*. Про небажані явища, що спричинені лікарськими засобами, слід повідомляти у систему спонтанних повідомлень фармакологічного нагляду, що вимагається національними нормами, як і для інших негативних наслідків прийому лікарських засобів. Для пацієнтів на схемах лікування Нрез-ТБ, aDSM є необов'язковою.

Як і у всіх інших випадках захворювань на туберкульоз, що підлягають реєстрації, хворих на Нрез-ТБ слід реєструвати в реєстрі пацієнтів із ТБ, незалежно від того, чи розпочато лікування, чи вводиться схема лікування за допомогою протитуберкульозних препаратів другого ряду *(26)*. Випадок може зберігатися у реєстрі пацієнтів із ТБ для моніторингу відповіді на лікування та проміжних або кінцевих результатів. Випадки без Нрез-ТБ можна перелічити разом з

основними випадками лікарсько-чутливого туберкульозу для цілей звітування про результати лікування. Випадки Нрез-ТБ, в яких пацієнти отримують фторхінолони або інші препарати другого ряду на додаток до схеми 6(H)REZ, також можна реєструвати у реєстрі пацієнтів із ТБ другого ряду, якщо програма хоче здійснювати моніторинг кількості пацієнтів, які лікуються на схемах, що містять лікарські препарати другого ряду *(5)*. Якщо реєстрацію завершено, важливо, щоб випадки без Риф-TБ не були перелічені разом із когортою MР/Риф-TБ для моніторингу результатів лікування.

Буде корисно відслідковувати зусилля щодо покращення охоплення тестами, виявлення, реєстрації та результатів лікування Нрез-ТБ окремо від інших випадків ТБ або MР/Риф-TБ. Для цього можуть бути адаптовані показники для MР/Риф-TБ; визначення результатів такі ж, як і для не-MР/Риф-TБ *(26)*. Звітність може бути приведена у відповідність з тією ж частотою, яка рекомендована для стандартного моніторингу інших когорт ТБ.

Зведення даних про пацієнтів із різними формами стійкості в одну когорту може утруднити зіставлення показників ефективності між центрами та визначення тенденцій у часі, враховуючи, що ці пацієнти можуть піддаватися різним ризикам неефективного лікування. Разом із тим, лікування хворих на туберкульоз, в яких не має стійкості до рифампіцину у схемах, обговорених у цьому розділі, повинно призвести до успішного результату у більшості пацієнтів, а досягнення максимальної ймовірності успіху має бути кінцевою метою протитуберкульозних програм. Використання електронних баз даних на основі конкретних випадків полегшує групування пацієнтів за допомогою порівнянних моделей стійкості або епізодів лікування для проведення більш поглиблених аналізів, дозволяючи вносити коригування щонайменше для деяких ко-варіантів. Програмам рекомендується використовувати належну практику при зборі цих даних та брати участь у спільних ініціативах щодо обміну індивідуальними даними про пацієнтів для проведення спільних оглядів глобальних даних про пацієнтів *(28–30)*. Такі дані можуть бути корисними для подальшої політики щодо оптимізації схем лікування лікарсько-стійкого туберкульозу.

**5. Короткострокова пероральна бедаквіліновмісна схема лікування МР/Риф-ТБ**

У цьому розділі йдеться про короткострокову пероральну бедаквіліновмісну схему лікування МР/Риф-ТБ, яка триває 9–12 місяців, та в якій використовуються пероральні препарати. Рекомендація в оновлених настановах зазначає:

**Рекомендація 2.1 Короткострокова пероральна бедаквіліновмісна схема лікування МР/Риф-ТБ тривалістю 9–12 місяців рекомендується підходящим пацієнтам, у яких підтверджено МР/Риф-ТБ, які не піддавалися лікуванню протитуберкульозними препаратами 2-го ряду, використовуваними у цій схемі лікування більше 1 місяця та в кого була виключена стійкість до фторхінолонів.**

*(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних) (1)*

У 2019 році у зв'язку з програмними даними, отриманими у результаті впровадження в Південній Африці короткострокової пероральної бедаквіліновмісної схеми лікування, ВООЗ переглянула свої рекомендації щодо використання стандартизованих короткострокових схем лікування. Було досліджено 10 152 випадки захворювань на МР/Риф-ТБ, лікування яких розпочалося з січня по червень 2017 року, з метою оцінки ефективності короткострокової пероральної бедаквіліновмісної схеми лікування. Аналіз порівняв ефективність цієї короткострокової схеми лікування зі стандартизованою короткостроковою, що містить ін'єкційні препарати. На підставі аналізу ВООЗ підтвердила свою умовну рекомендацію щодо короткострокової пероральної бедаквіліновмісної схеми лікування МР/Риф-ТБ в якості запропонованого варіанту лікування пацієнтів із МР/Риф-ТБ, які відповідають критеріям придатності, описаним нижче *(1)*.

Очікується, що впровадження короткострокової пероральної бедаквіліновмісної схеми лікування МР/Риф-ТБ покращить програмне управління лікарсько-стійким компонентом ТБ у програмі по боротьбі з туберкульозом. Однак лікування все ще вимагає прийому 7-ми препаратів (деякі із них значно токсичні) протягом 12 місяців. Пацієнти потребують підтримки для подолання труднощів, пов’язаних із туберкульозом та його лікуванням, включаючи щоденну прихильність до лікування, побічні явища на лікарські засоби, непрямі витрати та стигматизацію.

**5.1 Придатність**

Існують значні переваги як для пацієнтів, так і для систем охорони здоров’я при широкому використанні короткострокової пероральної бедаквіліновмісної схеми лікування MР-TБ. Однак, важливо підібрати правильних пацієнтів для прийому схеми лікування MР-TБ.

Пацієнт та лікар повинні усвідомлювати, що у підходящих пацієнтів, які мали право брати участь у програмі у Південній Африці, короткострокова пероральна бедаквіліновмісна схема лікування виявила кращу ефективність, ніж раніше рекомендовані довгострокові схеми лікування MР-TБ без нових лікарських засобів та короткострокові схеми з ін'єкційними препаратами з меншою ймовірністю невдачі подальшого спостереження. Відсутні дані щодо довгострокових пероральних схем лікування, рекомендованих ВООЗ у 2018 році для аналізу та порівняння.

При вирішенні питання про те, чи можна запропонувати короткострокову пероральну бедаквіліновмісну схему лікування МР-ТБ, слід враховувати декілька критеріїв придатності. Схему можна запропонувати пацієнтам із підтвердженим

MР/Риф-ТБ (із щонайменше підтвердженою стійкістю до рифампіцину), для яких виключена стійкість до фторхінолонів у наступних випадках:

* відсутність стійкості або підозра на неефективність лікарського препарату у короткостроковій схемі лікування (окрім стійкості до ізоніазиду6);
* відсутність впливу попереднього лікування лікарськими препаратами 2-го ряду в схемі більше 1 місяця (поки не підтверджена чутливість до цих лікарських препаратів);
* відсутність прогресуючого туберкульозу та гострого позалегеневого туберкульозу;
* відсутність вагітності;
* діти віком від 6 років.7

Рішення про те, яка схема пропонує найкращий варіант лікування для пацієнта, також може залежати від інших міркувань (наприклад, уподобань пацієнтів та лікарів).

У разі неможливості застосування короткострокової пероральної бедаквіліновмісної схеми лікування MР-TБ, необхідно виконати повторне оцінювання пацієнта для довгострокової пероральної схеми лікування MР-TБ. Медичний працівник охорони здоров'я може обрати довгострокову пероральну схему лікування, навіть для пацієнтів, які придатні для короткострокової пероральної бедаквіліновмісної схеми лікування MР-TБ. Такий вибір може бути вмотивований невизначеністю медикаментозної чутливості, тоді як стан пацієнта вимагає негайного початку лікування та не може чекати на результати ТМЧ.

***Оцінка хворих із прогресуючим ТБ:*** Важливе значення має ступінь туберкульозу для визначення варіантів схем лікування на додаток до ТМЧ та інших міркувань, згаданих вище. Широко розповсюджений ТБ визначається в цьому документі, як наявний двосторонній кавернозний ТБ або велике паренхіматозне ураження на рентгенографії грудної клітини. У дітей віком до 15 років прогресуюче захворювання зазвичай визначається наявністю порожнин або двостороннього захворювання на рентгенографії органів грудної клітки. Це підкреслює важливість рентгенографії органів грудної клітки як частину діагностичного дослідження пацієнтів поряд зі звичайною взаємодією пацієнт-лікар. Гострий позалегеневий туберкульоз визначається як наявність міліарного туберкульозу або туберкульозного менінгіту. У дітей віком до 15 років позалегеневі форми захворювання, відмінні від лімфаденопатії (периферичні вузли або ізольована середостінна маса без здавлення), вважаються гострими (адаптовано з *(7)*).

***Результати ТМЧ***: Тестування на чутливість до щонайменше фторхінолонів рекомендується проводити перед початком короткострокової пероральної бедаквіліновмісної схеми лікування MР-TБ для забезпечення виключення стійкості до фторхінолонів.

Доведено, що ізоніазид є ключовим компонентом короткострокових схем лікування, незважаючи на наявність стійкості до цього лікарського засобу *(33)*. Це може відображати залишкову in vivo ефективність препарату, навіть за наявності стійкості до ізоніазиду у низькій концентрації, коли препарат застосовується у більш високій дозі та слугує частиною комбінованої терапії. LPA 1-го ряду (MTBDR*plus*) може визначати мутації у промоторних ділянках генів *inh*A або *kat*G. Обидві ці мутації сприяють стійкості до ізоніазиду з низьким рівнем стійкості за наявності мутацій гену *inh*A або стійкості високого рівня, коли наявні мутації гену *kat*G. Мутації на промоторних ділянках гену *inh*A також асоціюються зі стійкістю до етіонаміду та протіонаміду. Наявність мутацій як в промоторі (гену *inh*A, так і гену*kat*G) свідчить про те, що ізоніазид у високій дозі та тіонаміди є неефективними, і саме тому не слід застосовувати короткострокову схему лікування. За відсутності інформації про мутаційні моделі для окремого пацієнта знання про частоту одночасного виникнення обох мутацій в результаті нагляду за лікарською стійкістю у відповідних епідеміологічних умовах може також слугувати основою для прийняття рішень.

Швидких методів для виявлення стійкості до клофазиміну та бедаквіліну не існує, однак встановлені критичні концентрації для ПІРМ, що дозволяє НПБТ здійснювати ТМЧ за фенотиповим методом. В ідеалі ТМЧ за фенотиповим методом слід проводити під час початку лікування або з першим штамом, виділеним у

6 Визначається за допомогою ТМЧ фенотиповим методом або мутаціями або в генах inhA, або katG (не в обох). Наявність мутацій як в промоторі гену inhA, так і гену katG свідчить про те, що ізоніазид у високій дозі та тіонаміди є неефективними, і саме тому не слід застосовувати короткострокову схему лікування.

7 На підставі результатів RCT, проведеного виробником, американське управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і лікарських засобів продовжило дозвіл на використання бедаквіліну для дітей віком від 5 років *(32).* Однак ці дані ще не були оцінені ВООЗ.

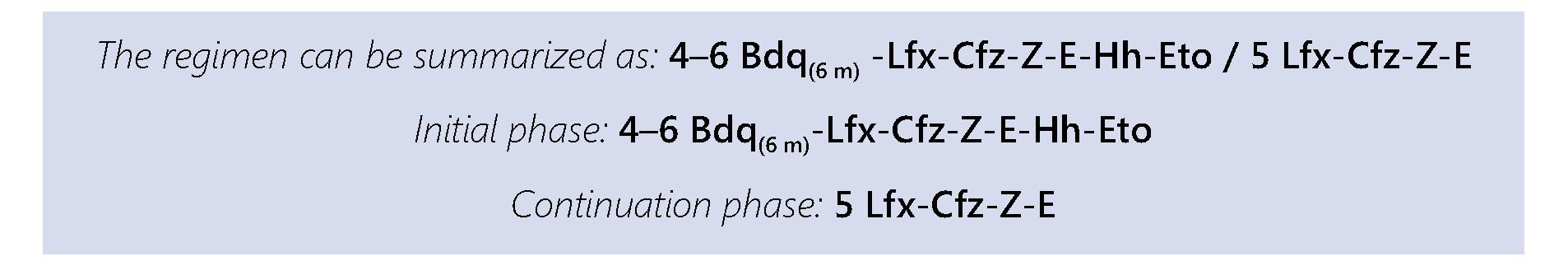
пацієнтів під час моніторингу лікування. Якщо проведення ТМЧ все ще не можливе, програма боротьби із ТБ повинна швидко розробити можливість для проведення ТМЧ, а тому слід докласти усі зусилля для забезпечення доступу до затверджених тестів. До тих пір, поки проведення ТМЧ 2-го ряду (в тому числі для бедаквіліну, лінезоліду та клофазиміну) не стане доступним (бажано, у якості крайнього випадку та тимчасового заходу), при прийнятті рішення відносно лікування, можливо, доведеться покладатися на ймовірність ефективності лікарських препаратів, виходячи з клінічної історії пацієнта та нагляду з країни чи регіону.

Існують певні дані щодо перехресної стійкості між клофазиміном та бедаквіліном, із розвитком специфічних мутацій у Rv0678, що враховує цю перехресну стійкість; необхідні додаткові докази, щоб краще зрозуміти механізм цієї стійкості та її клінічну цінність *(34)*. З розвитком лабораторних можливостей, для того, щоб в кінцевому підсумку запропонувати тест на стійкість до лікарських препаратів, для яких наразі ці методи недостовірні, також можна розробити рекомендації щодо початкового ТМЧ.

**5.2 Склад та тривалість схеми лікування**

Короткострокова пероральна бедаквіліновмісна схема лікування МР/Риф-ТБ, рекомендована ВООЗ у 2020 році, *(1)* містить: бедаквілін, левофлоксацин/моксифлоксацин, клофазимін, етіонамід, етамбутол, ізоніазид (висока доза) та піразинамід на 4 місяці (з можливістю продовження до 6 місяців, якщо у пацієнта залишається позитивним мазок мокротиння або культури наприкінці четвертого місяця) з подальшим 5-місячним лікуванням левофлоксацином/моксифлоксацином, клофазиміном, етамбутолом та піразинамідом. Бедаквілін використовується у цій схемі протягом 6 місяців.

Запропоновані дози, викладено в Додатку I. Досліджена когорта з Південної Африки в основному приймала левофлоксацин; лише невелика частина пацієнтів отримувала моксифлоксацин замість левофлоксацину, а бедаквілін приймали протягом 6 місяців. Усі лікарські препарати приймалися 1 раз на день протягом тижня, за винятком бедаквіліну, який приймали щодня протягом перших 2 тижнів, після чого 3 рази на тиждень протягом решти 22 тижнів.



*Цю схему лікування можна резюмувати так:* **4–6 БДК**(6 місяців) **-ЛФЦ-ЦФЗ-З-Е-Х-Ето / 5 ЛФЦ-ЦФЗ-З-E**

*Початкова фаза:* **4–6 БДК**(6 місяців)**-ЛФЦ-ЦФЗ-З-E-Х-Ето**

*Фаза продовження:* **5 ЛФЦ-ЦФЗ-З-E**

Короткострокову пероральну бедаквіліновмісну схему лікування МР/Риф-ТБ імплементували як стандартизований пакет згідно з програмними умовами у Південній Африці. Таким чином, недоцільно змінювати склад або скорочувати тривалість початкової фази або фази продовження, або продовжувати ці фази у разі відсутності відповіді, окрім внесення наступних модифікацій:

* Якщо мазки мокротиння або культури не стають негативними до 4-го місяця, початкова фаза лікування продовжується допоки мазок мокротиння або культури не конвертується; однак початкова фаза не затягується загалом більше ніж на 6 місяців. Тривалість пізньої фази залишається фіксованою на рівні 5 місяців незалежно від будь-чого.
* Бедаквілін використовується впродовж 6 місяців.
* Замість етіонаміду можна використовувати протіонамід.
* Моксифлоксацин можна використовувати замість левофлоксацину.

Інші зміни у схемі лікування (наприклад, видалення етіонаміду за наявності *inh*A мутації гена промотору inhA або заміна етіонаміду, або клофазиміну лінезолідом) не вивчалися та можуть мати непередбачуваний вплив на ефективність короткострокової схеми. Саме тому, на даний час не рекомендується робити інші зміни у програмному використанні.

Якщо пацієнт розпочинає лікування короткостроковою пероральною бедаквіліновмісною схемою МР/Риф-ТБ, але пізніше виявляється непридатним для неї через невиявлену стійкість на початку лікування або появу додаткової стійкості, передбачається подальше набуття та розвиток стійкості. Повторне проведення ТМЧ у цей момент має важливе значення для визначення складу довгосторокової схеми лікування. Пацієнти, що знаходяться

на довгостроковій схемі лікування і пізніше визнані придатними для короткострокової схеми, можуть здійснити перехід за умови, що лікування тривало не більше 1 місяця. Проте, існує дуже мало досвіду про зміну (перехід) схем лікування. Якщо пацієнти роблять перехід таким чином, то короткострокова пероральна бедаквіліновмісна схема лікування МР/Риф-ТБ триває увесь період часу без будь-яких змін у її складі.

**5.3 Основні підгрупи**

***ЛЖВ***: ЛЖВ, включаючи тих, що отримують АРТ можна використовувати короткострокову пероральну бедаквіліновмісну схему лікування МР-ТБ. Для ЛЖВ із хворобою легень може виявитися потенціал перекриття, адитивної токсичності або взаємодії лікарських засобів між деякими антиретровірусними лікарськими препаратами та протитуберкульозними препаратами, такими як моксифлоксацин та клофазимін, або ефавіренц та бедаквілін. Окрім того, ритонавір може також посилити експозицію бедаквіліну, що може потенційно збільшити ризик небажаних реакцій, пов’язаних з бедаквіліном. Тому бажано уникати комбінації бедаквіліну з ритонавіром, або слід застосовувати обережно.

Дані, проаналізовані для консолідованих настанов ВООЗ 2020 року, включали когорту з Південної Африки, де більшість ЛЖВ отримували антиретровірусну терапію (95%), а також короткострокову пероральну бедаквіліновмісну схему лікування. Рекомендується ретельний моніторинг людей на двох схемах лікування, враховуючи, що дані в цій підгрупі залишаються обмеженими. Важливо, що схеми АРТ потрібно розпочинати раніше, відповідно до рекомендацій ВООЗ *(1)*. Як і з будь-якими іншими ЛЖВ, пацієнти, що отримують короткострокову пероральну бедаквіліновмісну схему лікування і які також інфіковані ВІЛ, потребують профілактичних лікарських препаратів для лікування умовно-патогенних інфекцій, підтримка дотримання прихильності лікування протитуберкульозними і антиретровірусними препаратами, а також ретельний моніторинг біомаркерів імунного стану.

***Діти:*** Короткострокова пероральна бедаквіліновмісна схема лікування також може застосовуватися для дітей віком від 6 років, навіть якщо дані, що були обстежені для аналізу, були рідиною. Лікарські препарати, що входять до складу короткострокової пероральної бедаквіліновмісної схеми лікування МР-ТБ формуються у подібних комбінаціях як для дорослих, так і для дітей, за винятком застосування бедаквіліну. Супутні небажані реакції на лікарські засоби було широко описані *(5)* та встановлено дозування лікарських засобів (Додаток I). Розроблені для дітей (тобто диспергуючі та приємні) лікарські препарати слід застосовувати у разі можливості. Було доведено, що таблетки бедаквіліну, розчинені у воді, мають таку ж біодоступність, як таблетки, проковтнуті цілими, а тому можуть використовуватися для лікування лікарсько-стійкого туберкульозу у дітей до тих пір, поки не з'явиться у доступності дитячий препарат. *(35)*.

Для дітей віком до 6 років бедаквілін все ще не рекомендується ВООЗ, головним чином через відсутність даних про безпечність та відсутність даних про його використання в рамках короткострокових пероральних схем лікування.8

***Вагітні та годуючі жінки:*** Схема містить етіонамід, який зазвичай протипоказаний при вагітності, оскільки дослідження репродукції на тваринах продемонстрували небажаний ефект на плід, а також відсутні адекватні та належно контрольовані дослідження на людях. Незважаючи на необхідність отримання більш переконливих даних про причини токсичності, пов'язаних із використанням конкретних протитуберкульозних препаратів під час вагітності та годування грудьми, індивідуалізовані довгострокові схеми можна розробити таким чином, щоб уникнути відомих випадків токсичності до тих пір, поки не будуть встановлені більш точні характеристики безпечності.

***Рифампіцин-резистентний ТБ без МР-ТБ:*** Всі пацієнти (діти у віці старше 6 років або дорослі) з рифампіцин-резистентним ТБ, в якому стійкість до ізоніазиду не підтверджена, можуть лікуватися за допомогою короткострокових пероральних бедаквіліновмісних схем лікування МР-ТБ.

***Пацієнти з екстенсивною формою хвороби:*** У пацієнтів з широко розповсюдженою формою хвороби перевага повинна надаватися довгостроковій пероральній схемі лікування. Програмні дані по короткостроковій пероральній бедаквіліновмісній схемі лікування МР-ТБ не включали пацієнтів з екстенсивною формою захворювання, тому дану рекомендацію не можна екстраполювати на цю підгрупу.

8 На основі результатів RCT, проведеного виробником США управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і лікарських засобів продовжило дозвіл на використання бедаквіліну для дітей у віці від 5 років і старше *(32).* Однак ці дані ще не були оцінені ВООЗ.

***Гострий позалегеневий туберкульоз:*** Дані, що використовувалися для консолідованих настанов ВООЗ, обмежувалися пацієнтами, які в основному хворіли на туберкульоз легень. Проте, оцінена короткострокова пероральна бедаквіліновмісна схема лікування на особах із неускладненими формами позалегеневого туберкульозу. Отже, цю схему можна також використовувати для цих підгруп, але не можна екстраполювати безпосередньо на всі різні форми позалегеневого туберкульозу. Може знадобитися коригування лікування в залежності від локалізації місця захворювання. Деякі компоненти короткострокової пероральної бедаквіліновмісної схеми лікування (наприклад, етамбутол) погано проникають в спинномозкову рідину (СМР). Окрім того, відсутні дані про проникнення клофазиміну та бедаквіліну у СМР. Таким чином, на цій стадії неможлива рекомендація до застосування короткострокової пероральної бедаквіліновмісної схеми лікування МР-ТБ для пацієнтів із ускладненими формами позалегеневого ТБ.

***Пацієнти з цукровим діабетом:*** Відсутні дані про використання короткострокової пероральної бедаквіліновмісної схеми лікування серед осіб, хворих на цукровий діабет. Таким чином, короткострокова пероральна бедаквіліновмісна схема може розглядатися як варіант лікування, також може бути доцільним ретельне спостереження за виникненням гепатотоксичності серед цієї групи пацієнтів.

У додатку I наведено інформацію про дозування, рекомендовану ВООЗ для короткострокової та довгострокової пероральних бедаквіліновмісних схем лікування. Лікарські препарати приймають 1 раз на день протягом тижня. Бедаквілін слід приймати щодня перші 2 тижні, після чого 3 рази на день протягом 22 тижнів, що залишилися. Більш детальну інформацію про дозування та коригування дози можна знайти в додатку I.

**5.4 Моніторинг лікування**

Інколи може виникнути необхідність переходу з короткострокової пероральної бедаквіліновмісної схеми лікування МР-ТБ на довгострокову схему лікування для МР-ТБ, а саме у наступних випадках:

* достовірні результати ТМЧ демонструють стійкість до основних лікарських препаратів у короткостроковій пероральній бедаквіліновмісній схемі лікування для МР-ТБ (це може відображати реальну ситуацію на початку лікування (що була невідома на той час) або набуття додаткової стійкості під час лікування;
* відсутність відповіді на лікування (наприклад, не перетворення мазка мокротиння з позитивного в негативний протягом 6 місяців або погіршення клінічного стану, незважаючи на лікування);
* лікування пацієнта переривається на 2 або більше місяців після лікування більше 1 місяця; або
* з’являється інший дискваліфікуючий критерій (наприклад, вагітність, непереносимість, або токсичність до лікарського препарату у схемі, або клінічне погіршення стану).

Якщо пацієнта оцінюють як для довгострокової схеми лікування МР-ТБ, лікування повинно бути розроблене на основі встановлених алгоритмів (див. Розділ 6). Пацієнтів слід ознайомити перед початком короткострокової пероральної бедаквіліновмісної схеми лікування. Якщо переривання триває менше 2 місяців, лікарю необхідно вирішити, чи можна продовжити короткострокову схему лікування МР-ТБ на основі клінічного стану та повторних результатів лабораторних аналізів, та чи слід додати пропущені дози до решти лікування або розпочати довгострокову схему лікування.

**5.4.1 Моніторинг відповіді на лікування та розподіл результатів**

Відповідь на лікування контролюється на основі щомісячної мікроскопії мазка мокротиння, а також культури, в ідеалі з однаковою частотою. Це схоже на графік, який застосовували пацієнти, які були на довгостроковій пероральній схемі лікування МР-ТБ. Визначення результатів лікування та рамок звітування для пацієнтів, які проходять короткострокову схему лікування МР-ТБ, такі ж, як і для пацієнтів, які проходять довгострокову схему лікування МР-ТБ *(26)*.

**5.4.2 Моніторинг безпеки**

Навіть незважаючи на те, що короткострокова пероральна бедаквіліновмісна схема лікування добре переноситься, профіль безпечності деяких лікарських препаратів при одночасному застосуванні може створювати проблеми. Так, наприклад, одночасне застосування

клофазиміну, бедаквіліну та моксифлоксацину у високій дозі (всі, з котрих подовжують QT інтервал) може зробити моніторинг більш важливим відносно адитивної кардіотоксичності (за допомогою ЕКГ) для цих комбінацій лікарських засобів, ніж для інших комбінацій лікарських засобів. Про будь-які небажані явища у пацієнтів на лікуванні потрібно повідомляти насамперед у національне агентство, відповідальне за фармакологічну допомогу, в рамках системи активного моніторингу та управління безпекою застосування протитуберкульозних препаратів (aDSM) *(19)*. Функціональна система aDSM необхідна з моменту початку лікування пацієнтів на короткостроковій пероральній бедаквіліновмісній схемі лікування MР/Риф-TБ. Необхідно встановити два ключові елементи, щоб зібрати найважливіші дані про безпечність для всіх пацієнтів з моменту початку їх лікування підготовку до збору даних у паперовому або електронному форматі та персонал, належним чином навчений для збору цих даних.

Усі деталі діагнозу пацієнта, ТМЧ, лікування, небажані ефекти та результати повинні бути записані відповідно до належної практики. Окрім того, слід провести звичайний моніторинг або регулярні обстеження, щоб оцінити появу стійкості до бедаквіліну.

**5.5 Застосування модифікованих пероральних короткострокових схем лікування МР-ТБ під час операційного дослідження**

На даний момент існує мало доказів, що підтверджують модифіковані пероральні короткострокові схеми лікування мультирезистентного туберкульозу, розроблені з використанням ієрархії протитуберкульозних лікарських препаратів (у таблиці 6.1). НПБТ, що мають намір випробувати такі типи короткострокових схем лікування МР-ТБ, рекомендують робити це в умовах оперативних досліджень. Для полегшення таких досліджень Спеціальна програма з наукових досліджень та підготовки фахівців у сфері тропічних хвороб (СТХ) у тісній співпраці з Глобальною програмою ВООЗ протидії туберкульозу та з технічними партнерами розробила ShORRT (Короткострокові, пероральні схеми лікування рифампіцин-резистентного туберкульозу9), пакет оперативних досліджень для оцінки ефективності, безпечності, доцільності, прийнятності, вартості та впливу (у тому числі на якість життя) використання пероральних короткострокових схем лікування лікарсько-стійкого ТБ. *(36)*.

Пероральні короткострокові схеми лікування МР-ТБ зазвичай розроблені як стандартизована схема лікування з 4 або 5 лікарськими засобами. Існує певна перевага у використанні пероральних короткострокових схем лікування МР-ТБ, які зараз тестуються у рандомізованих клінічних випробуваннях, оскільки ці схеми були затверджені науковими комітетами для тестування, а їх використання в умовах оперативних досліджень сприятиме створенню доказів, ґрунтованих на цих схемах. Дослідницький пакет ShORRT описує деякі запропоновані модифіковані схеми для тестування в умовах операційних досліджень *(36)*. Пероральної короткострокові схеми лікування МР-ТБ, які містять усі лікарські засоби групи А в поєднанні з клофазиміном (іноді включаючи лікарські препарати групи С, такі як піразинамід або деламанід), є можливими комбінаціями для багатьох країн, що застосовують їх в умовах оперативних досліджень.

При виборі пероральної короткострокової схеми лікування МР-ТБ важливим міркуванням є те, що програма повинна бути в змозі стежити за пацієнтами протягом 1-го року після лікування рецидиву ТБ; окрім того, повинна бути документація, що короткострокова пероральна схема лікування МР-ТБ не призводить до високого рівня рецидиву.

***Умови операційного дослідження:*** Модифіковані пероральні короткострокові схеми лікування МР-ТБ (що відрізняються від рекомендованих короткочасних схем на основі бедаквіліну, описаних у Розділі 5 слід застосовувати лише в умовах «операційних досліджень». Основними елементами цих умов є:

* протокол дослідження, який повинен включати 12-місячне спостереження після закінчення лікування;
* керівництво з клінічного лікування, яке включає процес згоди пацієнта;
* затвердження національною комісією з розгляду етики або міністерством охорони здоров'я; і
* як мінімум, «основний об'єм системи активного моніторингу та управління безпекою застосування протитуберкульозних препаратів »10 *(19)*.

Дослідницький пакет ShORRT надає більше вказівок щодо розробки протоколу, інструментів збору даних та інших допоміжних документів, що полегшують операційні дослідження для модифікованих пероральних короткострокових схем лікування МР-ТБ. *(36)*.

9 Див. https://www.who.int/tdr/research/tb\_hiv/shorrt/en/.

10 Див http://www.who.int/tb/publications/aDSM/en/.

**6. Довгострокові схеми лікування МР/Риф-ТБ**

Усіх пацієнтів із МР/Риф-ТБ можна лікувати довгостроковими схемами лікування; однак, довгострокова схема лікування переважно надається тим пацієнтам, які лікують МР/Риф-ТБ, які не мають права на короткострокові пероральні схеми лікування, включаючи пацієнтів зі стійкістю до хінолону. У контекстах, де доступ до надійних ТМЧ обмежений, НПБТ зазвичай намагаються стандартизувати довгострокові схеми лікування. Хоча можлива певна стандартизація в розробці довгострокових схем, у багатьох випадках модифікація складу та тривалості схеми для її індивідуалізації може підвищити ефективність або безпечність схеми (або обидва фактори) *(1)*. Рейтинг оновлених лікарських препаратів для розробки довгострокових схем суттєво змінився в оновлених настановах ВООЗ за 2018 рік, роблячи пріоритет на тих пероральні препарати, які виявились найбільш ефективними в сучасних схемах та застосовуються по всьому світі (див. Таблицю 6.1).

Нижче наведено набір рекомендацій ВООЗ (Таблиця 6.1), а підсумкові позначення, що використовуються для опису схеми лікування препаратами 2-го ряду МР/Риф-ТБ наведено у Вставці 6.1.

**Рекомендація 3.1 У хворих на МР/Риф-ТБ на довгострокових схемах лікування повинні бути включені всі три препарати групи А і принаймні один препарат групи В, щоб гарантувати, що лікування розпочинається щонайменше з чотирьох протитуберкульозних препаратів, імовірно, що принаймні три препарати включаються до решти лікування, якщо бедаквілін відміняється. Якщо використовуються лише один або два препарати групи А, обидва препарати групи В повинні бути включені. Якщо схему не може скласти лише із препаратами із груп A та B, препарати групи C додаються для її завершення** *(1). (Умовна рекомендація, дуже низька визначеність в оцінках ефекту)*

**Рекомендація 3.2. Канаміцин та капреоміцин не слід включати до лікування хворих на МР/Риф-ТБ при довгострокових схемах лікування.**

*(Умовна рекомендація, дуже низька визначеність в оцінках ефекту)*

**Рекомендація 3.3 Левофлоксацин або моксифлоксацин слід включати до лікування хворих на МР/Риф-ТБ на довгострокових схемах лікування.**

*(Сильна рекомендація, помірна визначеність в оцінках ефекту)*

**Рекомендація 3.4 Бедаквілін слід включати до довгострокових схем лікування МР-ТБ для пацієнтів віком від 18 років (сильна рекомендація, помірна визначеність в оцінках ефекту). Бедаквілін також можна включати до довгострокових схем лікування МР-ТБ для пацієнтів віком від 6 до 17 років.**

*(Умовна рекомендація, дуже низька визначеність в оцінках ефекту)*

**Рекомендація 3.5 Лінезолід слід включати до лікування хворих на МР/Риф-ТБ до довгострокових схем лікування.**

*(Сильна рекомендація, помірна визначеність в оцінках ефекту)*

**Рекомендація 3.6 Клофазимін та циклосерин або теризідон можуть бути включені до лікування хворих на МР/Риф-ТБ до довгострокових схем лікування.**

*(Умовна рекомендація, дуже низька визначеність в оцінках ефекту)*

**Рекомендація 3.7 Етамбутол може бути включений до лікування хворих на МР/Риф-ТБ до довгострокових схем лікування.**

*(Умовна рекомендація, дуже низька визначеність в оцінках ефекту)*

**Рекомендація 3.8 Деламанід можна включати до лікування хворих на МР/Риф-ТБ у віці від 3 років та більше до довгострокових схем лікування.**

*(Умовна рекомендація, помірна визначеність в оцінці ефекту)*

**Рекомендація 3.9 Піразинамід можна включати до лікування МР/Риф-ТБ до довгострокових схем лікування.**

*(Умовна рекомендація, дуже низька визначеність в оцінках ефекту)*

**Рекомендація 3.10 Іміпенем-циластатин або меропенем можуть бути включені до лікування МР/Риф-ТБ до довгострокових схем лікування.**

*(Умовна рекомендація, дуже низька визначеність в оцінках ефекту)*

**Рекомендація 3.11 Амікацин можна включати до лікування МР/Риф-ТБ пацієнтів віком від 18 років та більше до довгострокових схем лікування, коли було продемонстровано чутливість та можна забезпечити адекватні заходи моніторингу побічних реакцій. У разі відсутності амікацину, стрептоміцин може замінити амікацин на тих же умовах.**

*(Умовна рекомендація, дуже низька визначеність в оцінках ефекту)*

**Рекомендація 3.12 Етіонамід або протіонамід можна включати до лікування хворих на МР/Риф-ТБ до довгострокових схем лікування, лише якщо не використовуються бедаквілін, лінезолід, клофазимін або деламанід, або якщо кращі варіанти компонування схеми неможливі.**

*(Умовна рекомендація проти використання, дуже низька визначеність в оцінці ефекту)*

**Рекомендація 3.13 *П*-аміносаліцилова кислота може бути включена до лікування хворих на МР/Риф-ТБ до довгострокових схем лікування, лише якщо не використовуються бедаквілін, лінезолід, клофазимін, або деламанід, або якщо кращі варіанти компонування схеми неможливі.**

*(Умовна рекомендація проти використання, дуже низька визначеність в оцінці ефекту)*

**Рекомендація 3.14 Клавуланову кислоту не слід включати до лікування хворих на МР/Риф-ТБ до довгострокових схем лікування.**

*(Сильна рекомендація щодо використання, низька визначеність в оцінках ефекту)*11

Група С – це група менш ефективних лікарських засобів, а лікарський засіб із групи С не слід вважати автоматичною заміною лікарського засобу із групи А або В. Рішення про застосування одного або двох лікарських засобів групи С має прийматися з урахуванням ймовірності ефективності, клінічного стану, віку пацієнта та легкості прийняття лікарського засобу або лікарських засобів для пацієнта. Деякі лікарські засоби групи С можуть потребувати моніторингу додаткових небажаних явищ, що переважають над тими, що виявляються із застосуванням лише лікарських засобів групи А та В.

Усі пацієнти, що розглядаються для призначення довгострокового лікування МР-ТБ, повинні мати підтверджений лабораторний діагноз МР/Риф-ТБ, перш ніж приступати до лікування із використанням лікарських препаратів другого ряду. Це необхідно тому, що помилкове лікування із застосуванням схеми лікування МР-ТБ піддає пацієнтів надмірно тривалому та токсичному лікуванню, яке може бути менш ефективним, ніж лікування на основі рифампіцину, рекомендоване для пацієнтів із лікарсько-чутливим ТБ. Діагноз додаткової стійкості до МР-ТБ, може бути встановлений на вихідному рівні або може бути виявлений після початку лікування МР-ТБ. Чим більше інформації буде в наявності на початковому етапі лікування, тим краще; мета полягає в тому, щоб в максимально можливій мірі захистити ефективність складових препаратів, привівши до мінімуму необхідність заміни лікарських препаратів під час лікування.

11 Іміпенем-циластатин та меропенем застосовують із клавулановою кислотою, яка доступна лише у препаратах, поєднаних із амоксициліном. Амоксицилін-клавуланова кислота не вважається додатковим ефективним протитуберкульозним препаратом, тому його не слід застосовувати без іміпенему-циластатину та меропенему.

|  |
| --- |
| **Вставка 6.1. Коротке позначення для опису схем 2-го ряду для MР/Риф-ТБ**  Довгострокова схема лікування зазвичай позначається за допомогою скорочень для окремих препаратів та тривалості використання в місяцях; наприклад:  **18 БДК(6 місяців чи довше)-(ЛФЦ чи МФЦ)-ЛЗД-(КФЗ чи ЦС)**  У цьому прикладі перші 6 місяців лікування містять чотири препарати другого ряду. Решта 12 місяців включають ті ж препарати, за винятком бедаквіліну, загальна тривалість до 18 місяців. Усі лікарські препарати, окрім бедаквіліну, надаються 7 днів на тиждень. Бедаквілін, згідно з інструкцією, застосовують щодня протягом перших 2 тижнів і після цього три рази на тиждень (детальніше про дозування див. Додаток I ). Схеми лікування без ін'єкційного препарату (тобто виключно орального застосування) вважаються такими, що не мають початкової фази. |
| **6.1 Придатність** |

Будь-який пацієнт (дитина чи дорослий) із MР/Риф-TБ є придатним до лікування за допомогою короткострокової пероральної бедаквіліновмісної схеми лікування MР-TБ, або, якщо за її неможливості використання - довгострокової схеми лікування MР-TБ *(1)*.

Враховуючи умовність рекомендації щодо використання короткострокової пероральної бедаквіліновмісної схеми лікування MР-TБ, медичний працівник та пацієнт можуть узгодити використання довгострокової схеми лікування, якщо пацієнт має право на короткострокову пероральну бедаквіліновмісну схему лікування MР-TБ на основі індивідуальних обставин цієї особи. Якщо не можна застосувати короткострокову пероральну бедаквіліновмісну схему лікування MР-TБ, пацієнта необхідно повторно оцінити з метою початку довгострокової схеми лікування MР-TБ. Пацієнт, що розпочав короткострокову пероральну бедаквіліновмісну схему лікування MР-TБ, пізніше може бути переведений на довгострокову схему лікування MР-TБ, якщо у цьому виникне потреба. Однак після того, як пацієнт поміщений на довгострокову схему лікування MР-TБ на принаймні 4 тижні, зазвичай цей пацієнт більше не може переходити на короткострокову пероральну бедаквіліновмісну схему лікування MР-TБ, оскільки це 4-тижневе лікування буде представляти собою експозицію лікарських препаратів 2-го ряду.

***МР/Риф-ТБ з або без додаткової стійкості***: Як короткострокова, так і довгострокова схема лікування мають більше ефективності, якщо склад формується на основі ТМЧ. Якщо виявлена стійкість до рифампіцину, слід негайно провести молекулярні тести на стійкість до ізоніазиду, фторхінолонів, щоб повідомити, які лікарські препарати другого ряду слід використовувати для лікування МР/Риф-ТБ. В ідеалі, щоб всі пацієнти з МР/Риф-ТБ тестувалися на стійкість до фторхінолонів як мінімум перед початком лікування МР-ТБ. ТМЧ можна застосовувати для протитуберкульозних лікарських препаратів, для яких зараз є узгоджені надійні та відтворювані методи (наприклад, бедаквілін, лінезолід, клофазимін, деламанід та піразинамід). ТМЧ фенотиповим методом до етамбутолу, циклосерину/теризідону, іміпенему/меропенему, етіонаміду/протіонаміду та *п*аміносаліцилової кислоти є ненадійним та не рекомендується проводити регулярно. Тому можуть знадобитися інші підходи для визначення ймовірності ефективності окремих лікарських препаратів. Якщо один або кілька препаратів не виявляють ефективність, то їх необхідно замінити (або, якщо вони включені до схеми, не вважати ефективними), для того, щоб мати щонайменше чотири ефективних препарати. Розробка довгострокових схем лікування МР-ТБ із додатковою стійкістю до фторхінолонів або інших лікарських засобів 2-го ряду відбувається аналогічно до тієї, що застосовується для інших хворих на МР-ТБ. У всіх національних еталонних лабораторіях, можливо, немає потужностей для виробництва нових та перепрофільованих лікарських засобів 2-го ряду, проте вкрай важливо, щоб цей потенціал був створений якомога швидше *(16, 17)*.

***Рифампіцин-резистентний туберкульоз:*** Будь-який пацієнт із рифампіцин-резистентним туберкульозом (дитина чи дорослий) у якого стійкість до ізоніазиду відсутня чи невідома, має лікуватися за допомогою рекомендованої схеми МР-ТБ. Схема може бути короткостроковою пероральною бедаквіліновмісною, або довгостроковою схемою лікування MР-TБ

якщо попередня схема лікування не може бути використана. Також було встановлено, що високі дози ізоніазиду є важливими компонентами в педіатричних схемах лікування (15). Незважаючи на те, що високі дози ізоніазиду не включені в групи А-С, його все ж можна застосовувати у пацієнтів з підтвердженою чутливістю або при наявності мутацій, які зазвичай не надають повної стійкості до ізоніазиду.

**6.2 Лікарські препарати, що застосовуються у довготривалих схемах мультирезистентного туберкульозу (МР-ТБ)**

Класифікація лікарських препаратів, які використовуються в схемах лікування МР-ТБ, була переглянута після поновлення на основі фактичних даних настанов ВООЗ до лікарсько-стійкого протитуберкульозного лікування в 2018 році. Лікарські препарати для лікування МР/Риф-ТБ поділяються на Групи А, В і С (Таблиця 6.1) *(1)*. Ця нова класифікація заснована на класі лікарських засобів і на ступені достовірності даних про ефективність і безпечність (тобто співвідношенні користі/ризику). Проаналізовані дані стосуються переважно дорослих пацієнтів, які отримували схеми лікування в останні роки. У Групах А-С вказані лікарські препарати, які будуть застосовуватися для формування довготривалих схем лікування МР-ТБ (Розділ 6.3). ВООЗ вважає, що в програмних умовах тільки ці лікарські препарати (Групи А-С) грають роль в довготривалих схемах лікування МР-ТБ. На додаток до лікарських засобів з Груп А-С обговорюється потенційна роль клавуланової кислоти, високодозованих ізоніазиду і гатифлоксацину (див. виноски в Таблиці 6.1 і "Інші лікарські препарати" в цьому розділі).

**Tаблиця 6.1. Групування лікарських препаратів, рекомендованих до застосування при довготривалій МР-ТБ**

**схемі лікування МР-ТБa**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Групи та кроки** | **Лікарські препарати та абревіатура** |  |
| **Група А:**  **Включити усі три лікарські препарати** | Левофлоксацин *чи* моксифлоксацин | ЛФЦ  МФЦ |
| Бедаквілінb,c | БДК |
| Лінезолідd | ЛЗД |
| **Група B:**  **Додати один або обидва лікарських препарати** | Клофазимін | КФЗ |
| Циклосерин *або* теризідон | ЦС  ТЗ д |
| **Група C:**  **Додати, щоб завершити схему лікування, і коли не можна використовувати лікарські препарати з Груп А та В** | Етамбутол | E |
| Деламанідc,e | ДЛМ |
| Піразинамідf | З |
| Іміпенем-циластатин чи меропенемg | Іпм-Цлн МПМ |
| Амікацин | Ам |
| (чи Стрептоміцин)h | (С) |
| Етіонамід *чи*  Протіонамідi | Ето/Пто |
| *П*-аміносаліцилова кислотаi | ПАС-кислота |
| ТМЧ: тест медикаментозної чутливості; ЕКГ: електрокардіографія; ГРК: група з розробки керівництва; МА ІДП: метааналіз індивідуальних даних пацієнтів; МР-ТБ: мультирезистентний туберкульоз.  a Ця таблиця призначена для використання в якості настанови по розробці довгострокових схем лікування МР-ТБ (склад рекомендованих короткострокових схем лікування МР-ТБ в значній мірі стандартизований, як про це докладно сказано в Розділі 5). Лікарські препарати в групі С розподіляються в порядку убування звичайних переваг при використанні | | |

з урахуванням інших міркувань. У 2018 роках МА ІДП для довгострокових схем лікування не включала пацієнтів з тіоацетазон (Т) і дуже небагато пацієнтів, що приймають гатифлоксацин (ГФЦ) та високодозований ізоніазид, для проведення інформативного аналізу. Рекомендації щодо перхлозону, гамма-інтерферону або сутезоліду не були надані через відсутність даних про остаточні результати лікування пацієнтів, отриманих в ході відповідних досліджень (див. онлайновий додаток 8 консолідованих настанов ВООЗ) *(1)*.

b Бедаквілін зазвичай застосовують у дозі 400 мг перорально один раз на день протягом перших 2 тижнів, потім 200 мг перорально тричі на тиждень протягом 22 тижнів (загальна тривалість 24 тижнів). У 2018 році свідчення про безпеку та ефективність застосування бедаквіліну більше 6 місяців і у пацієнтів у віці до 6 років були недостатні для розгляду. Таким чином, застосування бедаквіліну після 6 місяців було застосовано відповідно до кращих практик застосування за показаннями, не зазначеними в інструкції для медичного застосування (37). У 2019 році група з розробки керівництва отримала нові докази щодо безпечності використання бедаквіліну через 6 місяців. Через обмеженість даних і потенційної остаточної неясності в даних група з розробки керівництва не оцінила вплив ефективності тривалого використання бедаквіліну. Проте, наявні дані підтверджують безпечне використання бедаквіліну через 6 місяців у пацієнтів, які отримують відповідно графікам базового і подальшого моніторингу. Застосування бедаквіліну протягом більше 6 місяців за показаннями, не зазначеними в інструкції для медичного застосування, є причиною застосування передової практики щодо застосування не за затвердженими показаннями.

c У 2018 році доказів для перегляду про одночасне використання бедаквіліну та деламаніду було недостатньо. У 2019 року у розпорядження групи з розробки керівництва були надані нові дані як про безпечність, так і про ефективність одночасного використання бедаквіліну і деламаніду. Що стосується безпеки, то групи з розробки керівництва дійшла до висновку про те, що ці дані не дають підстав для додаткової стурбованості з приводу безпечності в зв'язку з одночасним використанням бедаквіліну і деламаніду. Обидва лікарських препарати можуть одночасно використовуватися пацієнтами, у яких обмежені інші доступні їм можливості лікування, а також при наявності достатнього моніторингу (включаючи базовий і подальший моніторинг ЕКГ і рівня електролітів). Дані про ефективність одночасного використання бедаквіліну і деламаніду були розглянуті групою з розробки керівництва, однак через обмеженість даних і потенційної неточності в них, група з розробки керівництва не може надати рекомендацію про ефективність *(1)*.

d Було показано, що використання ЛЗД протягом як мінімум 6 місяців підвищує ефективність, хоча його використання може бути обмежено через токсичність. Аналіз припускав, що використання ЛЗД на весь період лікування дозволить оптимізувати його ефект (близько 70% пацієнтів на ЛЗД з даними, отриманими за більш ніж 6 місяців, а 30% протягом 18 місяців або всієї тривалості лікування). Із субаналізів ІДП не можна спрогнозувати передчасне припинення прийому ЛЗД пацієнтом.

e Доказів щодо безпечності та ефективності ДЛМ після 6 місяців прийому та у пацієнтів віком до 3 років було недостатньо для огляду. Використання ДЛМ за межами цих обмежень має слідувати кращій методиці у використанні «не за прямим призначенням» (8).

f Ефективним препаратом З вважається тільки тоді, коли результати ТМЧ підтверджують сприйнятливість.

g Кожна доза ІМП-КЛВ і МПМ застосовується з оральною клавулановою кислотою, яка доступна тільки в рецептурах в поєднанні з амоксициліном (АМЦ-КЛВ). АМЦ-КЛВ не вважається додатковою ефективним протитуберкульозним препаратом і не повинна вживатись без Імп-Цлн або МПМ.

h АМ і С слід розглядати тільки в тому випадку, якщо результати ТМЧ підтверджують сприйнятливість і можуть забезпечити високоякісний аудіологічний моніторинг втрати слуху. С слід розглядати тільки в тому випадку, якщо АМ не може бути використаний (недоступна або документально підтверджена стійкість) і якщо результати ТМЧ підтверджують сприйнятливість (опір С не виявляється при аналізі олігонуклеотидними зондами і потрібен фенотиповий ТМЧ). Канаміцин (КМ) і капреоміцин (КПМ) більше не рекомендуються для використання в схемах лікування МР-ТБ.

I Ці препарати продемонстрували ефективність тільки в схемах лікування без БДК, ЛЗД, ЦФЗ або ДЛМ, і тому пропонуються тільки тоді, коли інші варіанти складання схеми лікування неможливі.

Найбільш помітними відмінностями між нинішньою і попередньою класифікацією компонентів з довгостроковою схемою лікування є підвищення пріоритету бедаквіліну, лінезоліду, клофазиміну і циклосерину/теризідону; розміщення деламаніду в Групі С; і зниження пріоритету піразинаміду, амікацину, стрептоміцину, етіонаміду/протіонаміду і ПАС кислоти в порівнянні з іншими варіантами лікування. Ряд препаратів, які раніше були представлені в цих групах, більше не включені, тому що вони:

* більше не рекомендуються (наприклад, офлоксацин, капреоміцин та канаміцин);
* рідко застосовуються в довгострокових схемах лікування або недоступні на ринку (наприклад, високі дози ізоніазиду та гатифлоксацину); або
* це допоміжний препарат і не призначений для використання окремо (наприклад, клавуланова кислота використовується тільки в комбінації з карбапенемами).

Нова класифікація спрощує розробку схеми лікування для пацієнтів з лікарсько-стійким туберкульозом, які мають право на повну довгострокову пероральну схему лікування. Таблиця 6.1 підсумовує загальні кроки з включення препаратів для довгострокової схеми лікування МР-ТБ відповідно з останніми настановами ВООЗ, яка представлена більш детально в Таблиці 6.5 для деяких найпоширеніших ситуацій та підгруп пацієнтів, з якими можуть зіткнутися лікарі та національна програма боротьби з туберкульозом (НПБТ). У наведеному нижче розділі представлена деяка довідкова інформація про окремі препарати; наявні технічні листи з інформацією про лікарські препарати надають лікарю більш детальну інформацію по кожному лікарському препарату (5). Оновлені дозування в залежності від ваги дорослих і дітей наводяться в Додатку I.

**Група А**

Ця група включає фторхінолони (левофлоксацин і моксифлоксацин), бедаквілін і лінезолід. Ці лікарські препарати були визнані високоефективними для поліпшення результатів лікування і зниження смертності на основі фактичних даних, розглянутих в 2018 році відповідно до настанов ВООЗ (1), і наполегливо рекомендується включити їх в усі довгострокові схеми лікування МР-ТБ і використовувати для всіх пацієнтів з МР/Риф-ТБ, які мають право на довгострокові схеми лікування, за винятком випадків, коли є проблеми з токсичністю або медикаментозною резистентністю.

***Левофлоксацин*** та ***моксифлоксацин*** є фторхінолонами пізнішого покоління, і їх використання в метааналізі, який ліг в основу настанов ВООЗ (оновлення до 2018 року), призвело до значного зниження ризику неефективності лікування або рецидиву і смерті *(1, 15, 38, 39)*. Левофлоксацин і моксифлоксацин однаково ефективні у фторхінолон-чутливих пацієнтів, і будь-який з них може бути розглянутий для лікування МР-ТБ. Ципрофлоксацин і офлоксацин менш ефективні при лікуванні МР-ТБ і більше не рекомендуються. Не було комерційно доступних препаратів гатифлоксацину, оскільки лікарський засіб був вилучений з ринку, коли в ході наглядового дослідження з міркувань безпечності були виявлені проблеми, пов'язані з дисглікемією у пацієнтів віком від 65 років *(40)*.

Відомо, що фторхінолони подовжують інтервал QT; це може викликати у деяких пацієнтів шлуночкову тахікардію по типу *torsades de pointes*, що може призвести до раптової смерті. Існує варіативність між фторхінолонами в цьому ефекті; однак у цілому подовження вважається мінімальним або помірним (для моксифлоксацину). Серцевий моніторинг необхідний при застосуванні лікарських засобів, що подовжують інтервал QT (5). Моксифлоксацин має більш виражений ефект на подовження QT, ніж левофлоксацин. Левофлоксацин і моксифлоксацин також асоціюються з метаболічними порушеннями при дисглікемії *(41, 42)*. Тим паче, більшість цих повідомлень надійшло від пацієнтів, які лікувалися від інших захворювань, крім МР/Риф-ТБ, і очікується, що співвідношення користь/ризик буде вище при використанні фторхінолонів при МР/Риф-ТБ (що виходить за рамки їх звичайних показань), враховуючи обмежені альтернативи лікування цього серйозного захворювання.

Швидкомолекулярний ТМЧ доступний та надійний для левофлоксацину та моксифлоксацину. Якщо ТМЧ до моксифлоксацину підтверджує стійкість, або якщо в анамнезі виявлено, що він не був ефективний (наприклад, при тривалому застосуванні в разі порушення схеми лікування), його не слід використовувати. В таких умовах левофлоксацин також навряд чи буде ефективним, і фторхінолони треба було б у схемі лікування замінити. Високі дози моксифлоксацину можна застосовувати у разі стійкості до левофлоксацину та низької стійкості до моксифлоксацину.

***Бедаквілін.*** У метааналізі даних індивідуальних пацієнтів, який використовувався в якості доказових даних для настанов ВООЗ*,* застосування бедаквіліну призвело до зменшення епізодів неефективного лікування, рецидиву і смерті *(3)*. Досвід застосування бедаквіліну у дітей у віці до 6 років обмежений, але зростає досвід його застосування у підлітків і людей похилого віку, пацієнтів з позалегеневим туберкульозом і, зокрема, ВІЛ-інфікованих. У ранньому дослідженні підвищений ризик смерті спостерігався у пацієнтів, які лікуються по схемам, що містять бедаквілін (9/79; 11,4%), в порівнянні з групою плацебо (2/81; 2,5%), хоча не всі смертельні випадки були безпосередньо пов'язані з бедаквіліном *(43, 44)*. Цей ризик не був однозначно обумовлений бедаквіліном або будь-якими відомими токсичними властивостями (наприклад, подовження інтервалу QT). Додатковий аналіз даних спостережних досліджень не підтвердив цей факт, а, скоріше, вказав на поліпшення виживання пацієнтів, які лікувалися по схемам, що містять бедаквілін *(45)* і сприятливий рівень безпечності в разі використання бедаквіліну разом з іншими протитуберкульозними препаратами, в тому числі з лікарськими препаратами, які викликають аналогічне подовженням QT (наприклад, моксифлоксацин, клофазимін і деламанід) *(46–51)*. Проведений нещодавно огляд даних для консолідованих настанов ВООЗ *(1)* показав, що не існує ніяких додаткових проблем з точки зору безпечності в разі використання бедаквіліну після 6 місяців використання одночасно з вживанням деламаніду або у період вагітності *(1, 48, 93)* (див. Розділ 6.1 та 6.2). Наявні дані дозволяють припустити, що одночасне застосування бедаквіліну та деламаніду не збільшує ризик клінічно значущого подовження QT. Виникнення стійкості бедаквіліну слід контролювати в умовах, де він використовується.

Бедаквілін метаболізується ферментами цитохрому Р450 в печінці. Лікарські засоби, які індукують або пригнічують цю систему ферментів, приведуть до взаємодії лікарських засобів, що може вплинути на рівень бедаквіліну в крові. Індуктори цитохрому Р450 знижують рівень бедаквіліну в крові, що призводить до виникнення недостатнього рівня бедаквіліну в організмі для усунення туберкульозної інфекції. І навпаки,

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| інгібітори цитохрому Р450 підвищують рівень бедаквіліну в крові, що призводить до можливості підвищеного ризику токсичності. У таблиці 6.2 наведені приклади лікарських засобів, яких слід уникати при використанні бедаквіліну. | | |
| Т**аблиця 6.2. Можлива взаємодія бедаквіліну з іншими лікарськими препаратами**  *(52-54)* | | |
| **Взаємодія лікарських засобів** | **Лікарські препарати** | **Примітки та інструкції** |
| Сильні/помірні індуктори цитохрому P4502 можуть знижувати рівень бедаквіліну в крові | Ефавіренцa  Рифаміцини: Рифампіцин Рифапентин Рифабутин Фенітоїн Карбамазепін Фенобарбітал Звіробій | a Ефавіренц (ЕФВ) знизить рівень бедаквіліну в крові. Тому рекомендується замінити невірапін (НВП) або інгібітор інтегрази на ЕФВ при застосуванні з бедаквіліном.  b Більш повний перелік лікарських засобів, які впливають на систему цитохрому Р450 і схильні до його впливу, див на веб-сторінках "Взаємодія лікарських засобів" медичного факультету Університету Індіани (52). |
| Сильні/помірні інгібітори цитохрому Р450 можуть підвищити рівень бедаквіліну в крові | Інгібітор протеази  посилений ритонавіромc  Оральні протигрибкові засоби, похідні азолів (можна використовувати до 2 тижнів):  Ітракорназол  Флюконазолd  Макролідні антибіотики крім азитроміцинуe:  Кларітроміцин Еритроміцин | c Інгібітори протеази( (ІП) за допомогою підвищення ритонавіру приведуть до підвищення рівня бедаквіліну в крові. Пропонується замінити ІП з інгібітором інтегрази (ІІПЛ), наприклад, долутегравіром (ДТГ) або ралтегравіром (РТГ). Якщо необхідно використовувати ІП, посилені ритонавіром, то ЕКГ слід робити кожні 2 тижні протягом перших 8 тижнів.  d Усі чотири пероральних азоли інгібують CYP3A4; ітраконазол і позаконазол є більш потужними інгібіторами, ніж флуконазол або воріконазол (55).  e Азитроміцин не пригнічує ізоферменти CYP, але подовжує інтервал QT, тому цей препарат можна уникнути. |
| Можливі взаємодії: лікарські препарати, метаболізовані CYP3A4, можуть збільшити експозицію бедаквіліну | Елвітегравірf  Комбіцистатf  Емтрицитабінf  Тенофовір алафенамідf | f Одночасне застосування бедаквіліну з цими лікарськими засобами не було добре вивчено; проте слід уникати їх одночасного застосування протягом більше 14 днів поспіль. Оскільки бедаквілін також метаболізується CYP3A4, ці лікарські засоби можуть посилити вплив бедаквіліну, що потенційно може збільшити ризик виникнення небажаних явищ. |
| ***Лінезолід*** продемонстрував протитуберкульозну активність in vitro і в дослідах на тваринах, а його ефективність для людей була продемонстрована в метааналізі, у відповідності з настановами ВООЗ*,* а також в недавніх дослідженнях за участю хворих з лікарсько-стійким туберкульозом (ЛС-ТБ) *(1, 56-60)*. Зниження дози з 600 мг на добу до 300 мг на добу може знизити токсичність, але його вплив на ефективність лікування невідомий (хоча дослідження ранньої бактерицидної активності [РБА] дозволяє припустити, що більш висока доза є більш ефективною) (61). При виникненні серйозних небажаних явищ, можливо, доведеться зупинити прийом лінезоліду. метааналіз ІДП, який інформує про настанови ВООЗ (проведені в 2018 р.), включав інформацію про більш ніж 300 пацієнтах, які лікувалися лінезолідом протягом як мінімум 1 місяця, в основному по 600 мг в день. Близько 30% пацієнтів отримували лінезолід протягом 1-6 місяців, але більше 30% отримували його протягом більше 18 місяців, причому у цих пацієнтів була найнижча частота | | |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| неефективності лікування, втрат при подальшому спостереженні і смертельних випадків. Цей аналіз також дозволяє припустити, що оптимальна тривалість використання становить близько 20 місяців, що відповідає звичайній загальній тривалості довгострокової схеми для МР-ТБ; однак, такий аналіз не враховує упередженість щодо виживання (це означає, що ті, хто проходить повний курс лікування, з більшою ймовірністю будуть мати успішний результат, враховуючи, що смерть і втрати, пов'язані з подальшим спостереженням, відбуваються раніше) (1).  Дані, отримані з консолідованих настанов ВООЗ *(1)* свідчать про те, що лінезолід слід використовувати до тих пір, поки він переноситься. Якщо розвивається токсичність, дозування препарату повинно бути знижено, або припинено (5). Можуть бути досягнуті кращі результати при використанні лінезоліду протягом всього курсу лікування. Проте лінезолід має найбільший додатковий ефект (включаючи захист інших лікарських засобів другого ряду від розвитку медикаментозної резистентності) протягом перших місяців лікування при найбільшому бактеріальному навантаженні *(61)*.  Основні небажані явища, пов'язані з лінезолідом, включають анемію, периферичну нейропатію, шлунково-кишкові розлади, неврит зорового нерва та тромбоцитопенію. Ці небажані явища, які залежать від дози, добре задокументовані. Небажані явища значно частіші, коли добова доза лінезоліду перевищує 600 мг (62). Чим довше пацієнт використовує лінезолід, тим вище ризик виникнення серйозних небажаних явищ.  Лінезолід може взаємодіяти з лікарськими засобами, які впливають на рівень серотоніну в організмі. Серотонінергічний синдром, який може бути серйозним і загрозливим для життя, може виникнути, коли лінезолід приймається одночасно з певними класами лікарських засобів. | | |
| **Таблиця 6.3. Можлива взаємодія лікарського засобу лінезоліду з іншими лікарськими препаратами** *(53)* | | |
| **Взаємодія лікарських засобів** | **Лікарські препарати** | **Примітки та інструкції** |
| Підвищення рівня серотоніну, що може спричинити за собою серотонінергічний синдром | • Інгібітори зворотного захоплення серотоніну (ІЗЗС): флуоксетин та пароксетин  • Трициклічні антидепресанти: амітриптилін та нортриптилін  • Агоністи рецепторів серотоніну 5-HT1  • Інгібітори моноаміноксидази (МАО): фенелзін та ізокарбоксазид  • Інші серотонінергічні засоби: меперідін і бупропіон або буспірон і цетіапін | Необхідно докласти всіх зусиль, щоб уникнути вживання лікарських засобів, які взаємодіють з лікарськими засобами або володіють токсичністю, яка частково перекриває лінезолід. Проте, можуть бути обставини, при яких немає іншого варіанту, і потенційні вигоди переважують ризики використання лінезоліду. Наприклад, пацієнтові з нестійким психічним здоров'ям з високим ризиком вчинення самогубства, у якого в схемі лікування повинен бути лінезолід (тобто немає інших протитуберкульозних лікарських засобів), також можуть знадобитися серотонінергічні ліки. |
|  | | |
| **Група B**  Ця група лікарських препаратів включає клофазимін і циклосерин або теризідон, які були визнані ефективними в поліпшенні результатів лікування, але обмеженими в зниженні смертності на основі фактичних даних, розглянутих в 2018 році відповідно до настанов ВООЗ *(1)*. Один або обидва лікарські засоби можуть бути додані для того, щоб довгострокова схема лікування починалася як мінімум з чотирьох ефективних лікарських препаратів.  ***Клофазимін.*** Клофазимін - це лікарський препарат проти прокази, який виявляє активність in vitro проти *M. tuberculosis*, і вже кілька років застосовується як протитуберкульозний препарат другого ряду. метааналіз, проведений для настанов ВООЗ, зміцнив фактичні дані про ефективність і безпечність клофазиміну *(1)*. При використанні лікарських засобів, які подовжують інтервал QT (наприклад, бедаквілін, фторхінолони і деламанід), клофазимін може викликати додаткове подовження QT. ЕКГ моніторинг | | |

слід проводити при використанні бедаквіліну або якщо кілька лікарських засобів, які подовжують QT, також входять в схему лікування. По можливості слід уникати протитуберкульозних лікарських засобів, які викликають подовження QT. Звичайними небажаними явищами є помаранчеве або червоне забарвлення шкіри, кон'юнктиви, рогівки і рідин організму; сухість шкіри, свербіж, висип, іхтіоз і ксероз; порушення шлунково-кишкового тракту; світлочутливість. Пацієнти повинні бути добре проінформовані з самого початку про оборотні зміни кольору шкіри, які відбуваються у більшості пацієнтів. Помаранчево-коричневі зміни шкіри зникають через кілька місяців після припинення прийому лікарського засобу і не вважаються небезпечними. Зміни сухої шкіри також можуть бути поширеними, але не вважаються небезпечними. Ці зміни шкіри можуть мати дуже важливе значення для пацієнтів, і для цього необхідно підтвердження. Клофазимін не рекомендується приймати у період вагітності або грудного вигодовування внаслідок обмеженості наявних даних (деякі повідомлення про нормальні результати, деякі повідомлення про неонатальну смертність) і пігментації немовляти, якщо лікарський засіб вживається під час грудного вигодовування. Клофазимін частково метаболізується в печінці, тому пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю слід приймати препарат з обережністю або коригувати дозу.

***Циклосерин*** є бактеріостатичним лікарським засобом, який гальмує синтез клітинної стінки, і не має відомої перехресної стійкості до інших протитуберкульозних препаратів. Замість циклосерину може застосовуватися теризідон (складається з двох молекул циклосерину). Циклосерин та теризідон вважаються взаємозамінними. Через труднощі в інтерпретації ТМЧ (немає надійного генотипового або фенотипового ТМЧ для циклосерину або теризідону), циклосерин або теризідон слід розглядати тільки при дотриманні інших критеріїв ймовірності ефективності; наприклад, будь-які надійні дані про рівень популяційної медикаментозної резистентності і попередньому застосуванні циклосерину або теризідону, побудованих на достовірному клінічному анамнезі (див. Розділ 3). Пацієнти повинні бути добре проінформовані про можливі небажані явища циклосерину. Основним лікарським небажаним явищем є токсичність центральної нервової системи (ЦНС), в тому числі нездатність до концентрації і млявість. Більш серйозні побічні ефекти ЦНС включають напади, депресію, психоз і суїцидальні думки, які зазвичай відбуваються при пікових концентраціях більше 35 мкг/мл, але можуть також спостерігатися при прийомі звичайної терапевтичної дози. Інші побічні ефекти включають периферичну нейропатію та зміни шкіри. Проблеми зі шкірою включають ліхеноїдні висипання і синдром Стівенса-Джонсона. Застосування цих лікарських засобів у період вагітності не було добре вивчено, але не була документально підтверджена їх тератогенність. Циклосерин можна застосовувати вагітним жінкам, якщо немає іншого кращого вибору. Циклосерин можна використовувати під час грудного вигодовування, а немовляті слід давати вітамін В6, якщо він на грудному вигодовуванні (5).

**Група C**

Група С включає як ТБ препарати, так і перепрофільовані лікарські препарати, які мають більш низький пріоритет у порівнянні з препаратами Групи А і В, або тому, що вони менш ефективні (етамбутол, деламанід, піразинамід, етіонамід/протіонамід і *п*-аміносаліцилова кислота) або тому, що вони більш токсичні і важкі для парентерального введення (іміпенем-циластатин, меропенем, амікацин і стрептоміцин). Ці лікарські засоби зазвичай включаються в довгострокову схему лікування, якщо вони не можуть бути складені тільки з речовин групи А і В.

***Етамбутол*** - це протитуберкульозний препарат, який використовується в схемах лікування 1-го ряду і може бути доданий до довгострокових схем лікування МР-ТБ. Безпечність етамбутолу є достатньою при прийомі рекомендованих доз. У зв'язку з труднощами інтерпретації ТМЧ, етамбутол слід розглядати тільки при дотриманні інших критеріїв ймовірності ефективності (наприклад, дані про рівень популяційної медикаментозної резистентності і попередньому вживанні етамбутолу, побудованих на достовірному клінічному анамнезі) (див. Розділ 3.1).

***Деламанід*** ґрунтуючись на сучасних знаннях про ефективність і безпечність деламаніду, отриманих в результаті аналізу настанов ВООЗ, деламанід рекомендується для використання в якості препарату групи С дорослими і дітьми у віці від 3 років і старше *(1)*. Наявні дані про застосування деламаніду в даний час обмежені терміном дії 6 місяців, зазначеним на етикетці, поряд з іншими лікарськими препаратами, що перебувають на довгостроковій схемі лікування; питання про продовження терміну дії після 6 місяців може розглядатися в кожному окремому випадку *(1, 8)*. Більш докладні дані про ефективність деламаніду для його використанням в різних вікових групах і тривалості використання були б корисні для більш ефективного керівництва. Досягти відповідної дози у дітей віком від 3-5 років буде простіше, коли стане доступна спеціальна рецептура, яка застосовується для випробувань у цих вікових групах. Недавній огляд даних для настанов ВООЗ *(1)* показав, що немає ніяких додаткових побоювань з приводу безпечності при одночасному використанні деламаніду з бедаквіліном (див.

Розділ 6.4). Комбіновані QT ефекти від бедаквіліну і деламаніду, в порівнянні тільки з бедаквіліном або тільки з деламанідом (на додаток до багатокомпонентної фонової терапії), були оцінені в рандомізованому контрольованому випробуванні (РКВ) 75 пацієнтів (> 3000 ЕКГ). Середнє подовження скоригованого інтервалу за формулою Фредеріція QT (QTcF), пов'язане з бедаквіліном, склало 12,3 мс, а у поєднанні бедаквіліну і деламаніду - 20,7 мс. У жодного з учасників не було 3 або 4 ступеня подовження інтервалу QT (49).

Піразинамід регулярно додають в схеми лікування МР-ТБ, за винятком випадків, коли є розумні клінічні протипоказання до його застосування (наприклад, гепатотоксичність) або інші серйозні небажані явища або медикаментозна резистентність. Однак надійний ТМЧ для піразинамиду не є широкодоступним; тому цей лікарський засіб часто застосовувався без ТМЧ або незалежно від документально підтвердженої стійкості. При довгострокових схемах лікування рекомендується включати піразинамід тільки тоді, коли результати ТМЧ підтверджують сприйнятливість, а потім він зараховується як одна з ефективних речовин; в будь-яких інших випадках, якщо він включений в схему лікування, він не зараховується як ефективний лікарський засіб [41, 44].

Іміпенем-циластатин і меропенем є єдиними карбапенемами, які мають встановлену роль в схемах лікування МР-ТБ, хоча досвід використання ертапенему обмежений (63). Обидва лікарських засоби вводяться внутрішньовенно, що є основним недоліком, який обмежує їх ширше застосування за межами лікарень, особливо в умовах обмежених ресурсів (64-68). Щоденні внутрішньовенні ін'єкції, як правило, неможливо здійснити, якщо немає хірургічно пристосованого порту, який має з'єднання з головною веною. Меропенем з клавуланатом в складі схем лікування (зазвичай також містить лінезолід) для пацієнтів з МР-ТБ і ЛС-ТБ показав поліпшення перетворення культури і виживання *(69-71)*. Клавуланова кислота (як ко-амоксіклав) не є лікарським препаратом від туберкульозу, але є допоміжним препаратом, що застсовується перорально кожен раз, коли вводиться доза карбапенема, приблизно за 30 хвилин до внутрішньовенного вливання. При включенні в схему лікування, клавуланова кислота не вважається одним з протитуберкульозних препаратів і не повинна використовуватися без карбапенемів.

***Амікацин*** і ***стрептоміцин*** - єдині два аміноглікозидних антибіотика, які до сих пір рекомендуються до застосування в схемах лікування МР-ТБ, коли варіанти складу в схемі лікування обмежені. Амікацин і стрептоміцин асоціювалися з більш низькими показниками неефективності лікування або рецидивів і смертності при застосуванні у людей зі штамами *M. tuberculosis*, сприйнятливими до амікацину або стрептоміцину, хоча вони мають загальні недоліки і серйозні токсичні властивості (тобто ототоксичність і нефротоксичність) інших ін'єкційних препаратів, які більше не рекомендуються (тобто канаміцин і капреоміцин), після того, як в 2018 році були переглянуті докази їх застосування на довгострокових схемах лікування МР-ТБ. Амікацин і стрептоміцин можуть використовуватися дорослими у віці 18 років і старше, в ситуаціях, коли ефективна схема лікування не може бути розроблена з використанням пероральних препаратів, коли доведена чутливість і вжиті адекватні заходи для моніторингу небажаних явищ. З огляду на глибокий вплив, через який втрата слуху може впливати на освоєння мови і здатність вчитися в школі, використання ін'єкційних препаратів у дітей має носити винятковий характер і обмежуватися рятувальною терапією, а лікування має проводитися під строгим контролем, щоб забезпечити раннє виявлення ототоксичності. Амікацин переважніше стрептоміцину, який використовується тільки в якості замінника, коли амікацин недоступний або є підтверджена стійкість до нього. Останній аналіз, проведений у пацієнтів, які приймають довгострокові схеми лікування, показав, що у пацієнтів, що приймають амікацин, ризик виникнення серйозних небажаних явищ вище, ніж у пацієнтів, які приймають стрептоміцин (1). Використання цих лікарських препаратів вимагає наявності ТМЧ для підтвердження сприйнятливості тесту медикаментозної чутливості, а також контролю слуху для виявлення токсичності цих лікарських засобів. Пацієнта слід поінформувати про токсичність лікарських засобів та слід отримати згоду перед лікуванням. Враховуючи високу частоту стрептоміцинової стійкості у пацієнтів з МР/Риф-ТБ в багатьох випадках і її широке історичне застосування в рамках довгострокових схемах лікування туберкульозу 1-го ряду в багатьох країнах, стрептоміцин навряд чи буде широко застосовуватися в схемах лікування МР-ТБ.

***Етіонамід*** і ***протіонамід.*** У настановах ВООЗ етіонамід і протіонамід вважаються взаємозамінними. У консолідованих настановах ВООЗ міститься умовна рекомендація *проти* їх застосування в довгострокових схемах лікування МР-ТБ, зарезервувавши їх для ситуацій, коли не можна використовувати декілька більш ефективних препаратів (наприклад, бедаквілін, лінезолід і клофазимін).

***П*-аминосаліцилову (*ПАС) кислоту*** можна розглядати як останню можливість для лікування МР/Риф-ТБ. Лікарський засіб рекомендований в консолідованих настановах ВООЗ тільки для використання при лікуванні пацієнтів з МР/Риф-ТБ у довгострокових схемах лікування, якщо не використовується бедаквілін, лінезолід, клофазимін або деламанід,

або якщо кращі варіанти складання схеми лікування неможливі. Немає вказівки на перехресну стійкість ПАС кислоти до інших протитуберкульозних препарати*(1)*.

**Інші лікарські препарати**

Ряд лікарських препаратів, раніше рекомендованих в якості потенційних компонентів для довгострокової схеми лікування МР-ТБ, що не входять в групи А-С. В даному розділі викладаються причини цього, а також наводиться деяка довідкова інформація про ці лікарські препарати (Детальна інформація про дозування також внесена в переглянуті таблиці, що містяться в Додатку I).

***Використання*** гатифоксацину в МР-ТБ було в значній мірі обмежено попередніми стандартизованими дослідженнями для короткострокової схеми лікування МР-ТБ в Бангладеші і Камеруні *(33, 72)*. Дисглікемія у літніх пацієнтів, які отримували гатифлоксацин в якості антибіотика широкого спектру дії, призвела до його виведення з ринку *(40, 73)*. Хоча можна використовувати гатифлоксацин в програмі з добре організованою системою активного моніторингу та управління безпекою застосування протитуберкульозних препаратів, відсутність на ринку якісної рецептури, перешкоджає його використанню.

Високодозований ізоніазид (10-15 мг/кг) не входить в Групи А-С, з огляду на рідкість його застосування в сучасних довгострокових схемах лікування для дорослих. Це також відносно безпечний лікарський препарат, як показав недавній досвід його застосування в дозі 10 мг/кг, коли тільки 0,5% з 1006 пацієнтів в багатоцентровому наглядовому дослідженні для короткострокової схеми лікування МР-ТБ повідомили про нейротоксичність 3 або 4 класу *(74)*. Інші дані свідчать про те, що він може бути також корисний для довгострокової схеми лікування МР-ТБ. По-перше, в систематичному огляді і метааналізі ІДП, проведеному на замовлення ВООЗ в 2015 році для опису результатів лікування дітей з МР-ТБ (до якого увійшло 975 дітей з 18 країн), використання високих доз ізоніазиду асоціювалося з успіхом лікування серед дітей з підтвердженим МР-ТБ (скориговане співвідношення шансів [сСШ] 5,9, 95% довірчий інтервал [ДІ]): 1.7-20.5, *P*=0.007) *(75)*. По-друге, в рандомізованому, подвійному сліпому, плацебо-контрольованому клінічному дослідженні серед дорослих з МР-ТБ, учасники, які отримували високі дози ізоніазиду (16-18 мг/кг) (доданий до канаміцину, левофлоксацину, протіонаміду, циклосерину та ПАС кислоти) були значно більш схильні до культурування протягом 6 місяців лікування, ніж ті, які отримували плацебо або ізоніазид стандартної дози (5 мг/кг) (73,8% проти 48,8% або 45,0%, відповідно), із середнім часом культурування, що значно зменшується у великій дозі ізоніазиду (3,4 проти 6,6 або 6,4 місяців, відповідно). Генотиповий ТМЧ не проводився, але близько 60% учасників мали ізольований *M. tuberculosis*, для яких МІК (мінімальна інгібіторна концентрація) ізоніазиду була в діапазоні від 0,2 до 5 мкг/мл. Периферійна нейропатія була більш поширена при прийомі високих доз ізоніазиду, але піридоксин не був зазначений в дослідженні (76). По-третє, більш недавнє дослідження ЕБА серед пацієнтів з МР-ТБ, в якому стійкість ізоніазиду була опосередкована ізольованими *inh*A мутаціями, які були випадково обрані, щоб отримати ізоніазид по 5, 10 або 15 мг/кг, показало, що дози по 10-15 мг/кг ізоніазиду щодня виявляють бактерицидну активність, аналогічну стандартній дозі ізоніазиду (5 мг/кг), що видається пацієнтам з лікарсько-чутливим ТБ (77). Штами з ізольованими *kat*G або як *kat*G, так і *inh*A мутації навряд чи будуть реагувати навіть на високі дози ізоніазиду, враховуючи типово високий вміст МІК ізоніазиду в цих штамах. У консолідованих настановах ВООЗ рекомендують високі дози ізоніазиду, які також можна використовувати в схемах лікування для дорослих і дітей з підтвердженою сприйнятливістю до ізоніазиду або при наявності мутацій, які не надають високого рівня стійкості до ізоніазиду (тобто ізольованих *inh*A мутацій) *(1, 15)*.

***Канаміцин і капреоміцин*** є ін'єкційними препаратами, які більше не рекомендуються в якості компонентів для будь-якої схеми лікування МР-ТБ, після аналізу даних для поновлення консолідованих настанов ВООЗ в 2018 році, який показав підвищений ризик неефективності лікування, рецидиву або смерті при їх використанні в порівнянні зі схемами лікування без них *(1)*. Крім того, ці препарати завдають пацієнтові значні незручності і пов'язані з серйозними токсичними наслідками, які можуть привести до незворотного пошкодження слуху і функції нирок, якщо за результатами не ведеться ретельний моніторинг.

Ризик серйозних небажаних явищ від протитуберкульозних препаратів другого ряду для лікування ТБ був відображений в результатах метааналізу ІДП для оновлених настанов ВООЗ, представлених в Таблиці 6.4 *(1)*. Рівень серйозних небажаних явищ дає важливу інформацію про ймовірність того, що в якийсь момент під час лікування може знадобитися зупинити прийом препаратів через їх непереносимість (зокрема, лінезолід, який має найбільший ризик серйозних небажаних явищ).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 6.4. Серйозні небажані явища у пацієнтів, що знаходяться на довгостроковій схемі лікування МР-ТБ (1)** | | | | |
|  | **Лікарський препарат** | **Абсолютний ризик СНП** | |  |
|  | **Медіана(%)** | **95% Достовірний інтервал** |  |
|  | Бедаквілін | 2.4 | [0.7, 7.6] |  |
|  | Моксифлоксацин | 2.9 | [1.4, 5.6] |  |
|  | *Амоксицилін-клавуланова кислота* | 3.0 | [1.5, 5.8] |  |
|  | Клофазимін | 3.6 | [1.3, 8.6] |  |
|  | Етамбутол | 4.0 | [2.4, 6.8] |  |
|  | Левофлоксацин | 4.1 | [1.9, 8.8] |  |
|  | Стрептоміцин | 4.5 | [2.3, 8.8] |  |
|  | Циклосерин/теризідон | 7.8 | [5.8, 10.9] |  |
|  | *Капреоміцин* | 8.4 | [5.7, 12.2] |  |
|  | Піразинамід | 8.8 | [5.6, 13.2] |  |
|  | Етіонамід/Протіонамід | 9.5 | [6.5, 14.5] |  |
|  | Амікацин | 10.3 | [6.6, 17.0] |  |
|  | *Канаміцин* | 10.8 | [7.2, 16.1] |  |
|  | *П*-аміносаліцилова кислота | 14.3 | [10.1, 20.7] |  |
|  | *Тіоацетазон* | 14.6 | [4.9, 37.6] |  |
|  | Лінезолід | 17.2 | [10.1, 27.0] |  |
| ГРК: група з розробки керівництва; ІДП: індивідуальні дані пацієнтів.  а За допомогою мережевого метааналізу пацієнтів з ІДП 2016 року, для якого були зареєстровані небажані явища, що призводять до постійного припинення прийому протитуберкульозного препарату (27 досліджень) або класифіковані як 3-5 класи (3 дослідження). Незначні відмінності між остаточними оцінками, наведеними в підсумковій публікації (78), і значеннями, отриманими на момент складання ГРК, як показано в цій таблиці, обумовлені тим, що в публікації використовувався розширений набір даних - ці відмінності не мають жодного впливу на висновки, зроблені щодо використання цих лікарських препаратів. Для оцінки ризиків було недостатньо відомостей по деламаніду, іміпенем-циластатину і меропенему. Речовини, які не входять у групи A – C, виділені курсивом. | | | | |

**6.3 Склад довгострокових схем лікування МР-ТБ**

При розробці цих схем необхідно дотримуватися ряду основних принципів відповідно до найкращих наявних даних про склад схем лікування відповідно до останніх настанов ВООЗ (1).

**6.3.1 Вибір компонентів для довгострокових схем лікування МР-ТБ**

При розробці довгострокових схем лікування МР-ТБ застосовується поетапний підхід (Tаблиця 6.1 та Таблиця 6.5). Ті ж принципи застосовуються при лікуванні пацієнтів з рифампіцин-резистентним туберкульозом, а також тих, хто володіє стійкістю до речовин другої лінії на додаток до МР-ТБ (включаючи ЛС-ТБ). Відбір препаратів проводиться в порядку пріоритетності на основі переглянутої класифікації компонентів схеми лікування, і перевага надається повністю пероральній схемі лікування.

Аналіз, проведений для консолідованих настанов ВООЗ, підтверджує нинішню рекомендацію про те, що більшість пацієнтів можуть бути успішно вилікувані по схемі лікування, що починається з чотирьох препаратів, які, цілком, будуть ефективними або підтвердять свою ефективність. Якщо бедаквілін буде зупинений на 6 місяці лікування, то для лікування в схемі все одно буде три ефективних препарати. Однак, якщо через токсичність необхідно припинити прийом ще одного препарату, то цей лікарський препарат необхідно буде замінити іншим, або ж можна продовжити лікування за допомогою бедаквіліну протягом усього курсу лікування з препарату за показаннями, не зазначеними в інструкції для медичного застосування. Якщо вибір полягає в заміні лікарського препарату, замість того, щоб продовжити застосування бедаквіліну, то лікарський препарат для заміни буде обраний або з групи В (якщо тільки в нього вже не входять і клофазимін, і циклосерин/теризідон), або з групи С. Вибір з групи С зазвичай визначається порядком ранжування лікарських препаратів, а також індивідуальними обставинами пацієнта і умовами. Недавній огляд даних спостережень не виявив будь-яких додаткових проблем з точки зору безпечності в тих випадках, коли бедаквілін використовувався протягом більше 6 місяців; однак не було ніяких переконливих доказів, які б свідчили про те, що довготривале використання сприяло підвищенню його ефективності. Тому лікарі можуть розглянути питання про продовження термін прийому бедаквіліну більш ніж на 6 місяців, а також про додавання деякої гнучкості при розробці схем лікування і кількості ефективних лікарських засобів *(1)*.

Щоб звести до мінімуму необхідність заміни препаратів у схемі лікування, на додаток до можливості продовження терміну застосування бедаквіліну більш ніж на 6 місяців, можна починати схему лікування з п'яти препаратів замість чотирьох. Це збільшує ефект кількості отримуваних препаратів і ймовірність виникнення небажаних явищ, але це може бути виправдано, особливо в тих випадках, коли це необхідно:

* два з чотирьох препарати, ймовірно, будуть припинені до закінчення лікування (наприклад, якщо бедаквілін буде зупинений на 6 місяці і лінезолід буде зупинений раніше через токсичність);
* надійний ТМЧ недоступний для одного або декількох препаратів в схемі лікування, але фонова стійкість препаратів висока; і
* схема лікування не може бути складеною, принаймні, з чотирьох ефективних препаратів з груп А і В.

Часто може знадобитися підкоригувати схему після початку лікування, як тільки з'явиться додаткова інформація з історії хвороби або результати ТМЧ. Однак, якщо з'являються ознаки відсутності реакції або неминуча неефективність лікування, то схема повинна бути повністю переглянута, а не скоригована. Прийом лікарського препарату можна уникнути, якщо існує висока ймовірність того, що у пацієнта розвинулося або буде розвиватися протипоказання до нього. Протипоказання можуть залежати від наявності в анамнезі тяжких реакцій на лікарські препарати або пов'язаних з ним речовинами, від вагітності або грудного вигодовування, від спільного застосування певних лікарських препаратів, які можуть взаємодіяти або які можуть викликати токсичні властивості один одного(наприклад, подовження інтервалу QT), а також від проблем з функціонуванням цільових органів (наприклад, дисфункція нирок або печінки). У Вставці 6.2 викладено деякі головні особливості при виборі індивідуальних лікарських препаратів для довгострокової схеми лікування МР-ТБ.

Інші випробування на стійкість до препаратів, таких як піразинамід, і на моделі мутацій, для зазвичай пов'язаного зі стійкістю до ізоніазиду і тіоамідів, може допомогти в інформуванні про склад схеми лікування. В даний час не існує затвердженого експрес-тесту на сприйнятливість до піразинаміду, і для отримання надійного результату може знадобитися кілька тижнів фенотипового тестування; рішення про включення або заміні піразинаміду не повинно затримувати початок лікування.

|  |
| --- |
| **Вставка 6.2. Фактори, які слід враховувати при виборі окремих лікарських препаратів для довгострокових схем лікування МР-ТБ**   * Результати ТМЧ, переважно виконуються в лабораторії, що бере участь у зовнішній програмі контролю якості, з використанням затверджених генотипових або фенотипових методів. * Клінічний стан пацієнта і форма туберкульозу (наприклад, позалегеневий туберкульоз і його тяжкість, особливо ТБ ЦНС). * Анамнез попередніх випадків застосування лікарських препаратів 1-ї або 2-ї лінії, що використовуються для лікування туберкульозу, у даного конкретного пацієнта (якщо раніше проліковані пацієнти ). * Пацієнт і лікар віддають перевагу конкретній схемі лікування. * Поточне і раннє застосування лікарських препаратів, які регулярно використовуються у схемі лікування МР-ТБ за кордоном або в країні походження пацієнта. Що стосується мігрантів, то, можливо, буде потрібно розглянути нинішні і історичні моделі використання лікарських препаратів в країні походження мігрантів, а також в країні проживання пацієнта. * Поширеність лікарської стійкості, виявлена в результаті рутинного або періодичного спостереження в країні (наприклад, шляхом регулярного лабораторного спостереження або періодичних оцінок медикаментозної резистентності), розбивається на нові і повторні випадки, якщо надійна ТМЧ не може бути виконана в відношенні окремих пацієнтів. * Відомі протипоказання, такі як алергія, вагітність або грудне вигодовування, а також наявність супутніх захворювань. * Якщо пацієнт знаходиться в тісному або побутовому контакті з бактеріологічно- підтвердженим випадком туберкульозу, то необхідний профіль медикаментозної стійкості нульового пацієнта. * Оперативні міркування, такі як наявність лікарських препаратів, можливість моніторингу небажаних явищ і наявність необхідних інструментів для подальших дій і моніторингу. В деяких випадках, засоби для моніторингу небажаних явищ деяких лікарських препаратів можуть бути недоступні, однак пацієнтам немає необхідності чекати, поки всі необхідні елементи будуть доступні; щоб вони могли почати отримувати користь від лікування, яке рятує життя. * Потенціал, або анамнез, токсичності, непереносимості (крім алергії) і лікарської взаємодії. * У дітей, вік дитини і доступні рецепти. |
| Стійкість, що виходить за рамки МР-ТБ, включаючи МР-ТБ з фторхінолоновою стійкістю, знижує ймовірність успішного лікування (79, 80). Ризик МР-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів набагато вище в деяких умовах (наприклад, в східноєвропейських країнах). Без лікування МР-ТБ з фторхінолоновою стійкістю має високу смертність, особливо у людей, які живуть з ВІЛ (ЛЖВ), і штами, які отримали стійкість, не продемонстрували жодного трансмісивного послаблення; такі штами були залучені в великі вогнища, причому значна частина загального тягаря відноситься до первинної передачі інфекції (81-83). |
| Зі зменшенням значення аміноглікозидів в схемах лікування МР-ТБ користь діагностики МР-ТБ з ін'єкційної стійкістю, як це визначено в даний час, втратила свою цінність. Однак стійкість до фторхінолонів залишається важливою знахідкою для всіх схем лікування. Кроки, наведені в Таблиці 6.1, застосовуються також для розробки схеми лікування фторхінолонової стійкості для МР-ТБ; крім того, вони охоплюють МР-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів серед інших схем. |

Багато з таких пацієнтів можуть мати коморбідні і небажані явища, які необхідно розглядати окремо. На певних етапах лікування може знадобитися госпіталізація, хірургія та інше допоміжне лікування. Повний моніторинг і психосоціальна підтримка важливі для забезпечення більш сприятливого процесу лікування. Можливо, буде потрібно забезпечити доступ до паліативних послуг та спеціальний догляд в кінці їх життя, приділяючи особливу увагу пацієнтам, для того, щоб полегшити страждання від цього захворювання і його лікування. Суворі заходи боротьби з респіраторними інфекціями в місцях лікування пацієнта, відслідковування контактів і консультування є важливими супутніми заходами для клінічної допомоги та громадської охорони здоров'я.

У Таблиці 6.5 наведені деякі поширені ситуації, з якими може зіткнутися лікар, і рішення, які можуть бути прийняті для відповідного коригування схеми лікування. Пропоновані схеми лікування можуть варіюватися в залежності від індивідуальних клінічних обставин і наявності лікарських препаратів. Таблиця 6.5 не є докладною. Незважаючи на те, що спочатку рекомендується використовувати як мінімум чотири ефективних препарати, не всі схеми лікування, складені з використанням цього алгоритму, були протестовані безпосередньо в дослідних або польових умовах. Більш того, при включенні препаратів групи С кількість лікарських препаратів в схемі лікування може перевищувати чотири, що відображає невизначеність щодо ефективності деяких з цих лікарських препаратів. У таких ситуаціях поради фахівця важливі для забезпечення найбільш безпечної та ефективної схеми лікування (примітка: зміст іноді повторюється в таблиці з урахуванням перекриття різних сценаріїв).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tаблиця 6.5. Узагальнюючий алгоритм для довгострокової схеми лікування МР-ТБ в поширених ситуаціях, пов'язаних зі стійкою схемою або**  **протипоказанняа** | | | | |
| **Лікарські препарати, до яких проявляється стійкість або протипоказання при використанні** | **Розглянути питання про додавання лікарських препаратів, які, імовірно або точно довели свою ефективність** | | | **Приклади схем лікування** |
| **Група А** | **Група B** | **Група Cb** |
| 1 Жоден з лікарських препаратів Із Групи А і Вc | Усі 3 лікарських препарати | 1 лікарський препарат | Зазвичай не потрібні | 18 БДК(6 місяців чи довше)-(ЛФЦ чи МФЦ)-ЛЗД-(КФЗ чи ЦС) |
| 2 Один лікарський препарат групи А | Залишилось 2 лікарських препарати | Обидва лікарські препарати | Може знадобиться | 18 БДК(6 місяців чи довше) -(ЛФЦ чи МФЦ)-КФЗ-ЦС  18 БДК(6 місяців чи довше) -(ЛФЦ чи МФЦ)-КФЗ-ЦС-ДЛМ(6 місяців чи довше)  Чи З чи Е)    18(ЛФЦ чи МФЦ)-ЛЗД-КФЗ-ЦС  18(ЛФЦ чи МФЦ)-ЛЗД-КФЗ-ЦС-(ДЛМ(6 місяців чи довше) чи З  Чи E)    18 БДК(6 місяців чи довше) -ЛЗД-КФЗ-ЦС  18 БДК(6 місяців чи довше) -ЛЗД-КФЗ-ЦС-(ДЛМ(6 місяців чи довше) чи З  Чи E)  Замінити на лікарські засоби групи С, якщо є підозра на стійкість до Е або З |
| 3 Два лікарських препарати з Групи А | Решта лікарських препарати | Обидва лікарські препарати | Як мінімум 1 лікарський препарат | 18 БДК(6 місяців чи більше)-КФЗ-ЦС-ДЛМ(6 місяців чи довше) -(З чи E) 18 ЛЗД-ЦФЗ-ЦЗ-ДЛМ(6 місяців чи довше) -(З чи E) 18 ЛФЦ-КФЗ-ЦС-ДЛМ(6 місяців чи довше) -(З чи E)  Замінити на лікарські засоби групи С, якщо є підозра на стійкість до Е або З |
| 4 Один лікарський препарат групи В | Усі 3 лікарських препарати | Решта лікарських препарати | Може не знадобиться | 18 БДК(6 місяців чи довше)-(ЛФЦ чи МФЦ)-ЛЗД-(КФЗ чи ЦС) |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Лікарські препарати, до яких проявляється стійкість або протипоказання при використанні** | **Розглянути питання про додавання лікарських препаратів, які, імовірно або точно довели свою ефективність** | | | **Приклади схем лікування** |
| **Група А** | **Група B** | **Група Cb** |
| 5 Обидва лікарських препарати групи В | Усі 3 лікарських препарати | Жоден | 1 чи 2 лікарських препарати | 18 БДК(6 місяців чи довше) -(ЛФЦ чи МФЦ)-ЛЗД-ДЛМ(6 місяців чи довше)  -(З чи Е)  Замінити на лікарські засоби групи С, якщо є підозра на стійкість до Е або З |
| 6 Один лікарський препарат із Групи А чи обидва лікарських препарати із Групи В | Залишилось 2 лікарських препарати | Жоден | Як мінімум 3 лікарських препарати | 18 БДК(6 місяців чи довше) -(ЛФЦ чи МФЦ)-ДЛМ(6 місяців чи довше) -З-Е    18(ЛФЦ чи МФЦ)-ЛЗД-ДЛМ(6 місяців чи довше) - З- Е    18 БДК(6 місяців чи довше)-ЛЗД-ДЛМ(6 місяців чи довше) -З-E  Замінити на лікарські засоби групи С, якщо є підозра на стійкість до Е або З |
| 7 Усі лікарські засоби з Групи А | Жоденd | Обидва | 3 чи більше лікарських препарати | 18-20 КФЗ-ЦС-ДЛМ-З-Е  або інші комбінації лікарських засобів групи С в залежності від відомої або передбачуваної стійкості |
| БДК: бедаквілін; КФЗ: Клофазимін; ЦС: циклосерин; ДЛМ: деламанід; Е: етамбутол; ЛФЦ: лінезолід; м: місяці; МФЦ: моксифлоксацин; МІК: мінімальна інгібуюча концентрація; ТБ: туберкульоз; З: піразинамід.  a Представлені ситуації не є вичерпними. На вибір можуть впливати інші фактори, такі як ризик поганого результату для пацієнта або взаємодія лікарських засобів, уподобання лікаря і пацієнта і доступність лікарських препаратів. Можна додати більше лікарських препаратів, ніж рекомендований мінімум, при наявності граничної впевненості в ефективності всіх компонентів схеми лікування, якщо пацієнт піддався впливу в умовах, де часто зустрічається резистентність до лікарських засобів другої лінії і довгострокові схеми лікування МР-ТБ працюють погано, незважаючи на гарний програмний супровід МР/Риф-ТБ. Для МР-ТБ з підтвердженою стійкістю до фторхінолонів не використовується фторхінолон, і в разі необхідності застосування препаратів з групи С буде застосовуватися рекомендована класифікація ВООЗ з урахуванням співвідношення користь/ризик і індивідуальними обставинами.  b Вибір і кількість включених до групи С лікарських препаратів залежить від впевненості в ефективності лікарських препаратів цієї групи і інших компонентів схеми, таким чином: Якщо у групу 4 включені препарати групи А і Б, і є впевненість в кожному з них, то препарати групи С не потрібні. Якщо у групу 3 включені препарати групи А і Б, і є впевненість в кожному з них, то додаються щонайменше три препарати групи С. Якщо у групу 2 включені препарати групи А і Б, і є впевненість в кожному з них, то додаються щонайменше три препарати групи С.  c Незалежно від стійкості або протипоказань для лікарських препаратів групи С.  d Моксифлоксацин, фторхінолон більш пізнього покоління, все ще може бути ефективний при високих дозах, коли фторхінолон МІК знаходиться нижче клінічної критичної точки. Якщо MIC підвищений, то фторхінолони не застосовуються, і знадобляться додаткові препарати групи C. | | | | |

**6.4 Тривале застосування бедаквіліну і одночасне застосування бедаквіліну і деламаніду**

Нинішня політика ВООЗ не містить ніяких рекомендацій щодо одночасного застосування бедаквіліну і деламаніду у одного і того ж пацієнта або щодо їх індивідуального або комбінованого застосування протягом більше 6 місяців. Ніяких рекомендацій GRADE на користь або проти такого використання не було зроблено, враховуючи обмежений досвід в таких ситуаціях і обмежені дані спостережень (46, 48, 50, 84, 85). Однак в 2019 році з'явилися нові дані про безпечність при тривалому застосуванні бедаквіліну, які підтверджують його безпечне використання протягом більше 6 місяців у пацієнтів, які отримують відповідні графіки базового і подальшого моніторингу. Додаткова вигода від використання бедаквіліну протягом більше 6 місяців залишається неясною *(1)*.

Дані про одночасне використання бедаквіліну і деламаніду також є мізерними *(49, 86)*, і не дозволяють провести змістовний аналіз; отже, офіційна рекомендація ВООЗ з цього питання відсутня. Проте, обидва лікарських препарати можуть використовуватися одночасно у пацієнтів з обмеженими можливостями лікування, за умови наявності відповідного моніторингу лікування (включаючи базовий і подальший ЕКГ і електролітний моніторинг).

У випадках, коли всі інші можливості були вичерпані, лікарі можуть запропонувати варіанти лікування, які мають достовірну базу, навіть якщо опубліковані докази відсутні. Програми і лікарі можуть в кожному конкретному випадку за своїм вибором використовувати бедаквілін і деламанід разом або протягом більше 6 місяців, з огляду на серйозні наслідки, з якими при таких обставинах стикаються пацієнти з МР/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів.

Рекомендується, щоб національна програма боротьби з туберкульозом розробила практичний документ з критеріями використання, коли мінімальна кількість ефективних препаратів не може бути досягнута, або пацієнт ризикує отримати поганий результат, зупиняючи лікування на 6 місяців або не приймаючи обидва препарати (тобто бедаквініл і деламанід) разом. Цей документ повинен також містити детальну інформацію про те, як контролювати безпечність застосування (особливо при подовження інтервалу QT) і відповідь на лікування, а також що робити в разі виникнення небажаних явищ (8).

**6.5 Дозування компонентів довгострокових схем лікування МР-ТБ**

Дозування окремих лікарських препаратів часто визначається масою тіла окремо для дорослих і дітей. Запропоновані схеми дозування на основі ваги приведені в Додатку I, а додаткова інформація по кожному з лікарських препаратів груп А, В і С наведена в інформаційних листах про лікарські препарати *(5)*. Дози можуть потребувати коригування через супроводжуючі лікарські препарати або супутні захворювання. У ситуаціях, коли можливість коригування дози через формулу лікарського засобу обмежена (наприклад, деламанід у дітей віком 3-5 років), загальний принцип полягає в тому, щоб розглянути питання про включення лікарського препарату, якщо очікується, що користь переважує шкоду, і прагнути до дози, яка досягає терапевтичного діапазону. Потім слід уважно спостерігати за пацієнтами на предмет небажаних явищ, які слід усувати якомога швидше і ефективніше у разі їх виникнення.

Всі протитуберкульозні препарати можна починати з повної дози. Поява реакцій на лікарський засіб може також потребувати переривання - тимчасового або постійного - препарату або зміни його дозування. Якщо толерантність є проблемою, циклосерин, етіонамід і ПАС кислота можуть прийматися в малих дозах, а потім поступово збільшуватися (тобто підвищуватися) протягом 2-х тижневого періоду (90). Велика частина досвіду застосування клофазиміну, як при короткострокових, так і при довгострокових схемах лікування була пов'язана з фіксованою добовою дозою протягом усього курсу лікування; відсутні емпіричні дані, які підтверджують, що спочатку в схемах лікування МР-ТБ вводиться навантажувальна доза.12

12 Клофазимін діє в першу чергу як стерилізуючий препарат, що означає, що його роль менш важлива на першому етапі лікування. Висока початкова доза може також підвищити ризик виникнення небажаних явищ, особливо з огляду на її відносно тривалий період напіврозпаду, при цьому кардіотоксичність викликає особливе занепокоєння (60).

Більшість препаратів призначаються в одній добовій дозі. Циклосерин і ПАС кислоту можна приймати в розділених дозах для зниження ймовірності виникнення небажаних явищ (етіонамід/протіонамід вказує на смертність від *M. tuberculosis* в залежності від концентрації, тому слід уникати щоденного прийому подвійної дози). Лінезолід зазвичай приймають один раз на день. Бедаквілін і деламанід приймають разом з іншими лікарськими препаратами в схемі лікування МР-ТБ; другу дозу деламаніду зазвичай приймають самостійно, тому контроль за лікуванням повинен це враховувати. Ін'єкційні препарати (при крайній необхідності) також зазвичай вводяться внутрішньом'язово 1 раз на день, і дозу не слід ділити (за винятком іміпенем-циластатину і меропенему, які вводяться внутрішньовенно в розділених дозах). Всі лікарські препарати приймаються під час їжі, з огляду на те, що легка їжа сприяє всмоктуванню.13 Пероральні препарати зазвичай приймаються кожного дня протягом тижня. Бедаквілін приймається щоденно протягом перших 2 тижнів і 3 рази на день протягом тижня протягом наступних 22 тижнів.

Що стосується пропущених доз, то, як правило, якщо всі ліки, які повинні бути прийняті в даний день, пропущені, то лікування відновлюється на наступний день і до закінчення схеми лікування додається додатковий день. Однак в разі пропуску дози протягом перших 2 тижнів лікування пацієнти не повинні компенсувати пропущену дозу, а повинні дотримуватися звичайного графіка дозування. Це означає, що вони не повинні додавати пропущену дозу в кінці 2-тижневого періоду. Починаючи з третього тижня, якщо пропущена доза 200 мг, пацієнти повинні прийняти пропущену дозу якомога швидше, а потім відновити прийом препарату три рази на тиждень. Якщо пропущена доза деламаніду, пацієнти повинні приймати її якомога швидше після пропуску. Якщо час прийому наступної дози близько, то забута доза може бути пропущена, а пацієнт не повинен приймати подвійну дозу, щоб компенсувати прийом пропущеної таблетки.

**6.6 Тривалість довгострокових схем лікування МР-ТБ**

Три науково-обґрунтованих рекомендації визначають тривалість довгострокових схем лікування МР-ТБ:

**Рекомендація 3.15 Для пацієнтів з МР/Риф-ТБ на довгострокових схемах лікування пропонується загальна тривалість лікування 18-20 місяців; тривалість може бути змінена в залежності від відповіді пацієнта на терапію.**

*(Умовна рекомендація, дуже низька визначеність в оцінках ефекту)*

**Рекомендація 3.16 Для пацієнтів з МР/Риф-ТБ на довгострокових схемах лікування пропонується загальна тривалість лікування 15-17 місяців після перетворення культури; тривалість може бути змінена в залежності від відповіді пацієнта на терапію.**

*(Умовна рекомендація, дуже низька визначеність в оцінках ефекту)*

**Рекомендація 3.17 Для більшості пацієнтів з МР/Риф-ТБ на довгострокових схемах лікування, що містить амікацин і стрептоміцин, пропонується загальна тривалість лікування 6-7 місяців; тривалість може бути змінена в залежності від відповіді пацієнта на терапію.**

*(Умовна рекомендація, дуже низька визначеність в оцінках ефекту)*

Все пероральні довгострокові схеми лікування МР-ТБ не мають інтенсивної фази. Тривалість застосування різних лікарських препаратів буде залежати від їх клінічних показань (наприклад, бедаквілін і деламанід пропонуються для використання протягом 6 місяців, але цей період може бути продовжений), переносимість пацієнтів (наприклад, лінезолід, який застосовується до тих пір, поки не виникне серйозне небажане явище) та індивідуальна реакція на лікування (наприклад, негативна активність культури), до завершення очікуваної загальної тривалості лікування.

Передбачається, що загальна тривалість лікування у більшості пацієнтів складає близько 18-20 місяців, хоча в залежності від реакції пацієнтів на лікування, можливо, буде потрібно змінити його тривалість. Рекомендація також може бути застосована до пацієнтів, яких раніше лікували за схемами 2-го ряду, і до пацієнтів зі стійким до фторхінолону туберкульозом. Може знадобиться продовжити лікування довше, ніж 18-20 місяців у МР/Риф-ТБ випадках з додатковою стійкістю, в залежності від клінічної відповіді на лікування.

13 Застосовуються рекомендації з раціону харчування, які стосуються МР-ТБ: уникати вживання алкоголю і великих обсягів жирної їжі, які можуть перешкоджати всмоктуванню деяких протитуберкульозних препаратів (наприклад, циклосерину і ізоніазиду) або збільшувати швидкість і ступінь всмоктування (наприклад, клофазимін). Молоко та молочні продукти можуть знизити всмоктування певних фторхінолонів.

Докази, які оцінені з використанням ІДП14 показали, що ризик неефективності лікування або рецидиву незначно зріс, коли тривалість лікування МР-ТБ становила 20-22 місяці (в порівнянні з 17,5-20,0 місяцями), а 18-20 місяців були визначені як оптимальна тривалість лікування для досягнення максимального успіху *(1)*. На практиці для реалізації цілей НПБТ можна вибрати фіксовану тривалість (наприклад, 18 місяців). Необхідні подальші дослідження для визначення оптимальної та мінімальної тривалості лікування МР/Риф-ТБ у пацієнтів з негативною реакцією, на яких ці рекомендації можуть не розповсюджуватись.

**6.7 Ключові підгрупи**

***Діти:*** Рекомендації ВООЗ для довгострокових схем лікування МР-ТБ можуть бути застосовані як до дітей, так і до дорослих. Більшість лікарських препаратів, що застосовуються в рамках довгострокових схем лікування, є частиною схеми лікування МР-ТБ протягом багатьох років в аналогічних комбінаціях як для дорослих, так і для дітей. У консолідованих настановах ВООЗ рекомендується використовувати бедаквілін у дітей віком від 6 років15, а деламанід - у дітей від 3 років *(1)*. Вплив деламаніду досягається за допомогою таблеток вагою 25 мг, які здатні до диспергування і які тестуються в ході випробувань у дітей віком від 3-5 років; препарат також доступний для дітей, які проявляють гарну відповідь при його використанні. Біодоступність деламаніду може бути змінена при розщепленні, подрібненні або розчиненні 50 мг таблетки. Існують також проблеми, пов'язані з деякими пероральними лікарськими препаратами (наприклад, деламанідом, лінезолідом і етіонамідом), що таблетка, при спробі її розділити, може роздробитися, а її вміст буде вкрай гірким і неприємним. Таблетки зазвичай схильні до окислення і нагрівання; таким чином, збереження фрагментів пігулок для використання в будь-який час, крім часу прийому, швидше за все, призведе до надходження менших, ніж очікувалося, активних сполук і невказаних побічних продуктів окислення. Для дітей особливо важливо уникати ін'єкційної схеми введення. Скорочення загального терміну лікування менше 18 місяців може бути розглянуто у дітей, які не страждають серйозними захворюваннями.

***Важкі форми позалегеневого туберкульозу та туберкульозного менінгіту:*** Рекомендації ВООЗ для довгострокових схем лікування МР-ТБ можуть застосовуватись і до пацієнтів з позалегеневими захворюваннями. Може знадобитися коригування лікування в залежності від локалізації місця захворювання. Лікування менінгіту МР/Риф-ТБ найкраще проводити з урахуванням ТМЧ інфекційного штаму і здатності протитуберкульозних препаратів проникати через гематоенцефалічний бар'єр. Фторхінолони групи А (наприклад, левофлоксацин, моксифлоксацин і лінезолід) добре проникають через гематоенцефалічний бар'єр (тобто ЦНС), а також етіонамід (або протіонамід), циклосерин (або теризідон) і іміпенем-циластатин (87-89). Напади можуть бути більш поширені у дітей з менінгітом, які лікуються іміпенемом, а меропенем краще приймати при випадках туберкульозного менінгіту і у дітей (90-92). Високі дози ізоніазиду і піразинаміду також можуть досягати терапевтичного рівня в церебральній спинномозковій рідині(ЦСМР), і можуть бути корисні, якщо штами сприйнятливі. ПАС кислота та етамбутол погано проникають в ЦНС і не повинні вважатися ефективними препаратами для лікування МР-ТБ менінгіту. Амікацин і стрептоміцин проникають в ЦНС тільки при наявності менінгеального запалення. Дані про проникнення в ЦНС клофазиміну, бедаквіліну або деламаніду обмежені.

***Вагітність:*** Інформація про безпечність використання бедаквіліну і деламаніду у період вагітності і під час грудного вигодовування все ще недостатня. Однак нові дані спостереження в Південній Африці включають інформацію про 58 матерів, які отримували бедаквілін у період вагітності. Результати цього дослідження показали, що вплив на плід бедаквіліну в матці асоціювалися з малою вагою при народженні (<2500 г), без будь-яких інших істотних відмінностей в показниках дитячої смертності, результатах вагітності або результатах материнського лікування, включаючи збільшення ваги у немовлят віком до 1 року. Рекомендується, щоб у період вагітності була індивідуальна довгострокова схема лікування, що включає компоненти з встановленою безпечністю. Результати лікування і вагітності, а також післяпологового спостереження за вродженими аномаліями повинні бути задокументовані, щоб допомогти в розробці майбутніх рекомендацій по лікуванню МР-ТБ

14 Дані, використані для аналізу цих рекомендацій, були отримані від пацієнтів, які не отримували два або більше лікарських препарати групи А. Однак невелика частина пацієнтів, включених в аналіз, перебувала на повністю пероральних схемах лікування, і у цих пацієнтів спостерігалася однакова оптимальна тривалість лікування по ідентичним параметрам.

15 На підставі результатів рандомізованого контрольованого дослідження (РКД), здійсненого виробником, управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США продовжило термін дії дозволу на використання бедаквіліну для дітей віком від 5 років *(32)*. Однак ці дані ще не були оцінені ВООЗ.

у період вагітності (1, 93). Амікацин, стрептоміцин, протіонамід та етіонамід зазвичай протипоказані у період вагітності.

***ВІЛ-інфекція:*** Склад схеми лікування МР-TБ зазвичай не суттєво відрізняється для осіб, які живуть з ВІЛ. Деякі взаємодії лікарських засобів можливо обережно уникнути (наприклад бедаквілін та ефавіренц, чи бедаквілін та ритонавір) (див. Таблиця 6.2) *(52–54)*.

**6.8 Моніторинг лікування**

Існує одна рекомендація, якою слід керуватися при моніторингу лікування, застосовуючи довгострокову схему лікування:

**Рекомендація 5.1. У пацієнтів з довгостроковою схемою лікування МР/Риф-ТБ, для моніторингу відповідної реакції на лікування рекомендується висіяти культуру мокротиння додатково до мікроскопії мазка мокротиння.**

*(Сильна рекомендація, помірна впевненість в оцінці точності тестування)*

**6.8.1 Моніторинг реакції на лікування і розподіл результатів**

Для моніторингу терапевтичної відповіді у пацієнтів з довгостроковими схемами лікування МР-ТБ настійно рекомендується повторювати посів мокротиння один раз у місяць, та додатково проводити мікроскопію мазка мокротиння *(38)*. Дані, що використовуються для вивчення значення культури за допомогою однієї тільки мікроскопії мазка мокротиння була отримана з ІДП; вони показали більш високу чутливість щомісячної культури при прогнозуванні результатів лікування в порівнянні з щомісячною мікроскопією мазку. Щомісячне виявлення культури підвищила ефективність виявлення пацієнтів з дійсно позитивним бактеріологічним результатом в порівнянні з однією тільки мікроскопією мазків мокротиння; крім того, це зменшило частку пацієнтів з хибним негативним результатом.

Одночасне використання мікроскопії мазка мокротиння і результатів тестування культури допомагає виявити пацієнтів, бактеріологія яких залишається позитивною або виявляється позитивною після початкового негативного результату. Це комбіноване тестування допоможе лікарям виявити пацієнтів, чиє лікування може дати збій, і, таким чином, своєчасно вжити заходів по боротьбі з інфекцією. Додаткові переваги можна було б очікувати від зниження масштабів передачі і розвитку стійкості, а також від відповідних змін у схемах лікування. Регулярна мікроскопія і культивування мокротиння або інших зразків залишається важливим фактором, що забезпечує раннє виявлення неефективності лікування. Використання мікроскопії мазка або культури для оцінки зміни бактеріологічного статусу, що є важливим засобом оцінки реакції, і очікується, що більшість пацієнтів придбають негативний статус аналізу мокротиння протягом перших кількох місяців після початку лікування. Збереження позитивності культури за межами цієї точки або ближче до очікуваного кінця інтенсивної фази, коли використовуються ін'єкційні препарати, має привести до перегляду схеми і ефективності ТМЧ. Якщо ТМЧ до певних препаратів недоступний, штами слід зберігати для подальших досліджень в наднаціональній референс-лабораторії. Якщо ризик стійкості високий (наприклад, після неефективності лікування туберкульозу у пацієнтів, які контактують з хворими на стійкий до дії лікарських засобів, туберкульоз), послідовні методи можуть також надати цінну інформацію. Рекомендується аналізувати культуру для продовження спостереження за пацієнтами протягом 6 і 12 місяців після завершення лікування, щоб забезпечити стійке лікування.

У дітей контроль мазка і культури у відповідь на лікування може бути утруднений, з тих же причин важко отримати бактеріологічне підтвердження діагнозу. У дітей з бактеріологічно підтвердженим діагнозом повинні бути вжиті всі необхідні заходи для того, щоб продемонструвати бактеріологічне перетворення. Повторний відбір проб з дихальних шляхів може виявитися недоцільним, якщо дитина добре відповідає клінічно на лікування, тоді коли культура виявилась негативною або у дітей, у яких ніколи не було підтвердженого діагнозу. Поліпшення клінічних симптомів і збільшення ваги можуть бути використані в якості індикаторів поліпшення. Всі діти повинні регулярно проходити клінічне спостереження, включаючи моніторинг ваги і росту. Дозування лікарських засобів слід коригувати в залежності від ваги при необхідності.

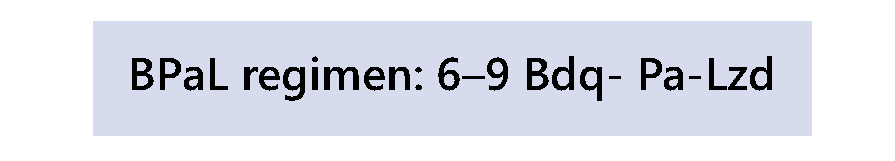
**6.8.2 Моніторинг безпеки**

Культивування в даний час рекомендується в ході всього курсу лікування, бажано з місячним інтервалом для раннього виявлення неефективності лікування (94). Крім того, при моніторингу безпечності необхідно взяти до уваги результати клінічних досліджень (наприклад, ЕКГ, аналіз сечі, аналіз крові та рентгенограм). Лікарські препарати, включені в обрану схему лікування, визначають, які контрольні тести необхідні; наприклад, клінічна та біохімічна оцінка лінезоліду; клінічна оцінка периферичної нейропатії і психічних розладів; електрокардіографія і моніторинг електролітів, особливо коли схема лікування містить препарати, які подовжують інтервали QT (наприклад, бедаквілін, деламанід, моксифлоксацин і клофазимін). Будь-які небажані явища під час лікування повинні негайно усуватися, щоб полегшити страждання, звести до мінімуму ризик переривання лікування та запобігти захворюваність і смертність. Графіки проведення клінічних, біохімічних і мікробіологічних досліджень наведені у системі активного моніторингу та управління безпекою застосування протитуберкульозних препаратів супутнього довідника (5). Моніторинг лікування повинен здійснюватися в рамках амбулаторної допомоги з використанням децентралізованої моделі надання допомоги, рекомендованої в попередній настанові ВООЗ, яка залишається актуальною і у 2017 році.

**7. Схема лікування бедаквіліну, претоманіду і лінезоліду (БПЛ) для МР-ТБ з додатковою фторхінолоновою стійкістю**

Дослідження Nix-TB було проведено в Південній Африці в 2015-2017 р. для оцінки безпечності, ефективності, переносимості та фармакокінетичних властивостей 6-9-місячної схеми лікування, що складається з бедаквіліну, претоманіду і лінезоліду (БПЛ) для лікування ЛС-ТБ, непереносимого і нечутливого МР-ТБ *(95)*. Незабаром після того, як стали відомі результати дослідження Nix-TB, ВООЗ скликала в листопаді 2019 року нараду групи з розробки керівництва з метою перегляду даних для поновлення настанов ВООЗ.

Дані, отримані в результаті дослідження Nix-TB, включали інформацію про 108 пацієнтів для аналізу ефективності і 109 пацієнтах для аналізу безпечності. Ці дані були зіставлені з безліччю даних (456 пацієнтів) ІДП, які в цілому включають 13 273 індивідуальних записи про пацієнтів з різних країн. Для первинного аналізу в групу компаратора увійшли пацієнти з ІДП на довгострокових схемах лікування (із середньою тривалістю лікування 21,0-25,5 міс.), які отримували в складі схеми лікування як бедаквілін, так і лінезолід. В цілому, відсоток успішності лікування був високим і склав 97,0% в лікувальній групі порівняно з 91,7% в групі-компараторі (1). Схема лікування БПЛ була пов'язана з високою частотою небажаних явищ, які вважалися пов'язаними з досліджуваними лікарськими засобами. Зі 109 пацієнтів, охоплених дослідженням Nix-TB, 28 (25,7%) зіткнулися з одним серйозним небажаним явищем, при цьому один (0,9%) помер від гострого геморагічного панкреатиту, 18 пацієнтів (16,5 %) зазнали небажані явища, які потребували необхідної або тривалої госпіталізації, 11 пацієнтів (10,1%) зазнали небажаних явищ, які загрожували життю, і два пацієнта (1,8%) зазнали небажаних явищ, які привели до стійкої або значної інвалідності або непрацездатності. У доклінічних даних, отриманих в результаті досліджень на тваринах, були виявлені ознаки репродуктивної токсичності, які можуть вплинути на репродуктивну здатність чоловіків (1).

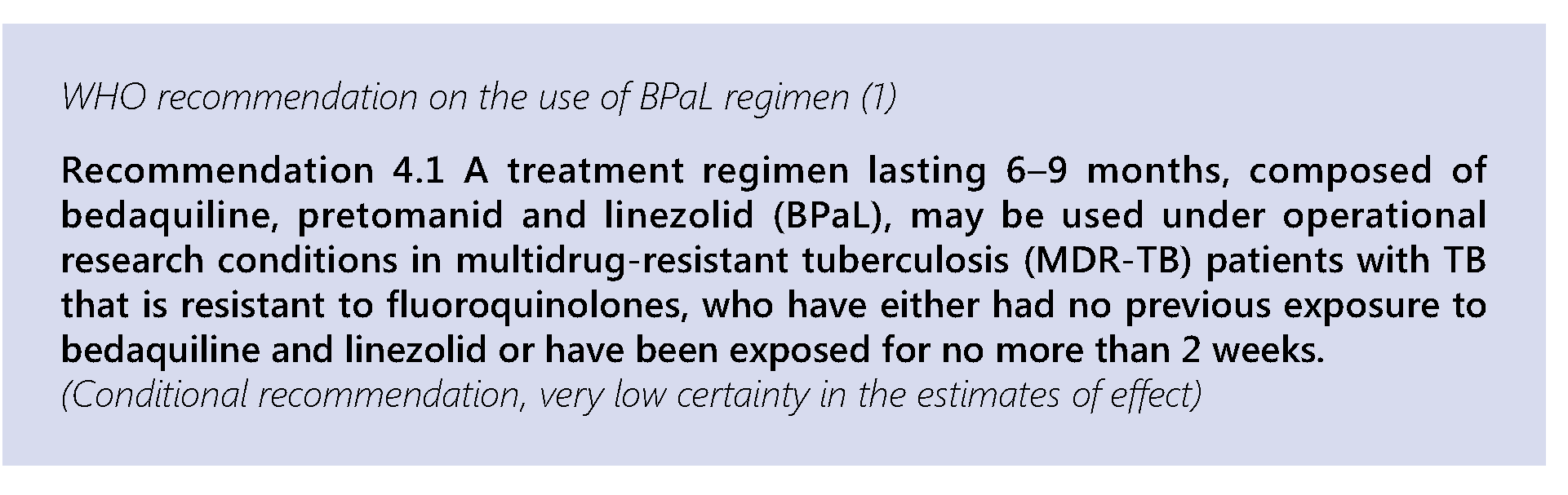


**Схема лікування БПЛ: 6-9 БДК-ПА-ЛЗД**

Після розгляду фактичних даних ГРК рекомендувала використовувати схему БПЛ в умовах оперативних досліджень, які відповідають стандартам ВООЗ, які включають дослідження, що підлягають етичному твердженню, догляду і підтримці, орієнтовані на пацієнта, попередньо визначені критерії прийнятності, інформовану згоду пацієнта, здійснення відповідної до принципів належної клінічної практики, систему активного моніторингу та управління безпекою застосування протитуберкульозних препаратів, моніторинг лікування, оцінку результатів, а також всеосяжний, стандартизований збір даних.

Претоманід - це новий лікарський препарат, який нещодавно був вивчений в рамках схеми БПЛ для лікування МР-ТБ з додатковою стійкістю до фторхінолонів. Претоманід володіє активністю проти як повторюваного, так і не повторюваного *M. tuberculosis* (Abdel-Rahman SM. Неопубліковані дані, Дитяча лікарня милосердя, Канзас-Сіті, Сполучені Штати Америки, листопад 2019 рік ). In vitro, доклінічні та клінічні дані підтверджують роль претоманіда як частини схеми лікування БПЛ (6-9 БДК-ПА-ЛЗД). Так як

немає досвіду використання цього лікарського препарату в інших комбінаціях, претоманід не рекомендується до використання поза схемою лікування БПЛ. Сигнали безпеки, пов'язані з претоманідом, включають в себе гепатологічні, шлунково-кишкові, дерматологічні та репродуктивні небажані явища.



*Рекомендація ВООЗ по використанню схеми лікування БПЛ (1)*

**Рекомендація 4.1 Схема лікування тривалістю 6-9 місяців, що складається з бедаквіліну, претоманіду і лінезоліду (БПЛ), може бути використана в умовах оперативних досліджень у хворих на туберкульоз із мультирезистентним туберкульозом (МР-ТБ), стійким до фторхінолонів, який або не піддавався раніше впливу бедаквіліну і лінезоліду, або який піддавався їх впливу не більше 2 тижнів.**

*(Умовна рекомендація, дуже низька впевненість в оцінках ефекту)*

**7.1 Придатність**

Пацієнт має право на лікування по схемі БПЛ, якщо він або вона:

• діагностується бактеріологічно підтверджений туберкульоз легень і має підтверджену лабораторією стійкість до рифампіцину і фторхінолонам зі стійкістю або без стійкості до ін'єкційних препаратів; і

* на момент зарахування йому виповнилося 14 років; і
* важить 35 кг і більше; і
* готовий і здатний дати усвідомлену згоду на участь в оперативному дослідницькому проєкті і дотримуватися графіка подальших дій (підписати або засвідчити згоду, якщо пацієнт безграмотний, підписати або засвідчити згоду можуть батьки або законний опікун дитини); і
* якщо жінка з пременопаузальним синдромом, не вагітна і не на грудному вигодовуванню і готова використовувати ефективні засоби контрацепції; і

• не має відомої алергії на будь-які компоненти БПЛ; і

• не має доказів в результатах ТМЧ стійкості до будь-якого з компонентів лікарських засобів або не зазнавала впливу будь-якого з компонентів лікарських засобів протягом 2 тижнів або більше; і

• не має позалегеневого туберкульозу (включаючи менінгіт, інший туберкульоз ЦНС або туберкульозний остеомієліт).

Пацієнти, яким небажана схема БПЛ, можуть скористатися індивідуальною довгостроковою схемою лікування, яка складається з пріоритетної групи лікарських препаратів, показаної в Таблиця 6.1.

***Протипоказання:*** Немає абсолютних протипоказань до застосування будь-яких лікарських засобів при лікуванні МР-ТБ і стійкого до фторхінолонів МР-ТБ (захворювання, яке створює серйозну небезпеку смерті або виснаження пацієнта в разі неадекватного лікування). Однак існують відносні протипоказання до схеми БПЛ, і деякі найбільш актуальні з них перераховані в Таблиці 7.1. Якщо лікар вважає, що потенційна вигода переважує потенційний ризик (в тому числі з урахуванням альтернативних варіантів лікування), то лікування повинно проводитися з обережністю. У таких ситуаціях слід звертатися за порадою в призначений експертний комітет з ТБ.

|  |  |
| --- | --- |
| **Tаблиця 7.1. Відносні протипоказання до використання схеми БПЛ для лікування пацієнтів з МР/Риф-ТБ з додатковою стійкістю до фторхінолонів** | |
| **Відносні протипоказання** | **Примітки** |
| Одночасне застосування лікарських препаратів, які мають відомі взаємодії або токсичність, яка перекривається компонентами лікарських засобів БПЛ | Індуктори ферментів CYP450:  • Ефавіренц  • Рифаміцини  • Антиепілептичні  Інгібітори ферментів CYP450:  • Підвищення ритонавіру ПЛС  • Флуконазол чи ітраконазол  • Кларітроміцин чи Еритроміцин  Лікарські засоби, що подовжують інтервал QT  Лікарські засоби, що підвищують рівень серотоніну |
| Високий ризик серцевої аритмії | Базовий показник скоригований за формулою Фредеріція QT інтервал >500 мс  Анамнез непритомних епізодів, шлуночкових аритмій, серцевої недостатності або тяжкої ішемічної хвороби серця  Спадковий анамнез подовженого QT синдрому |
| Важка анемія,  Тромбоіцитопенія чи лейкопенія | Рівень гемоглобіну <8,0 г/дл  Кількість тромбоцитів <75 000/мм3  Абсолютна кількість нейтрофілів <1000/мм3 |
| Важка печінкова недостатність | АСТ/АЛТ > 3,0 × ВМН  загальний білірубін> 2,0 × ВМН  альбумін <32 г/л |
| Важка ниркова недостатність | Креатинін крові > 3,0 × ВМН  У зв'язку з обмеженим досвідом застосування цієї схеми лікування слід проявляти обережність у пацієнтів з важкою нирковою недостатністю |
| Важка нейропатія | Периферична нейропатія 3 або 4 ступеня |
| АЛТ: аланінамінотрансфераза; АСТ: аспартатамінотрансфераза; БПЛ: бедаквілін, претоманід та лінезолід протягом 6-9 місяців; CYP: цитохром; МР/Риф-ТБ: мультирезистентний чи рифампіцино-стійкий туберкульоз; ІП: інгібітор протеази; ВМП: верхня межа норми. | |
| **7. 2 Склад і тривалість схеми лікування** | |
| Схема лікування БПЛ складається з трьох компонентів - бедаквіліну, претоманіду і лінезоліду, які використовуються в комплексі. Бедаквілін та лінезолід використовуються у довгострокових схемах лікування (див. Розділ 6.2) та бедаквілін також використовується в повністю пероральній короткостровій схемі лікування (див. Розділ 5). | |
| Претоманід - це новий лікарський препарат, безпеку і ефективність якого не було встановлено для його застосування в комбінації з іншими лікарськими препаратами, крім бедаквіліну і лінезоліду, в рамках схеми лікування БПЛ *(96, 97)*. Претоманід - це нітроімідазол (тобто того ж хімічного класу, що і деламанід) і являє собою проліки, метаболічно активується нітроредуктазою, що виробляє різні метаболіти, які відповідають за його терапевтичну дію. Претоманід пригнічує біосинтез клітинних стінок в анаеробних умовах, | |

|  |  |
| --- | --- |
| викликає респіраторне отруєння бактеріальної клітини в результаті вивільнення хімічно активних видів азоту. Претоманід володіє активністю проти як реплікованих, так і не реплікованих бацил *M. tuberculosis* (Abdel-Rahman SM. unpublished data, Children’s Mercy Hospital, Kansas City, United States of America, November 2019). In vitro, доклінічні та клінічні дані підтверджують роль претоманіда як частини схеми лікування БПЛ. немає досвіду використання цього лікарського препарату в інших комбінаціях, претоманід не рекомендується до використання поза схемою лікування БПЛ. Претоманід в даний час проходить подальше тестування в рамках комбінованих схем лікування як лікарсько- чутливого, так і лікарсько-стійкого туберкульозу.16 Найбільш поширеними небажаними реакціями у пацієнтів, які лікувалися претоманідом в поєднанні з бедаквіліном і лінезолідом, були ураження нервів (периферична нейропатія), атопічні дерматити, анемія, нудота, блювота, головний біль, підвищений рівень ферментів печінки (трансамінази та гама-глютамілтрансферази), розлад шлунку (диспепсія), висип, свербіж, підвищений рівень ферментів підшлункової залози (гіперамілаземія), зниження апетиту, підвищений рівень трансаміназ і гамма-глютаміл транспептидази, порушення зору, низький рівень цукру в крові (гіпоглікемія), болі в животі, болі в опорно-руховому апараті і діарея *(96, 97)*. Дані, отримані в ході дослідження на моделях тварин, також свідчать про побічні ефекти пов'язані з безпліддям, пов'язаних з претоманідом (Abdel-Rahman SM. unpublished data, Children’s Mercy Hospital, Kansas City, United States of America, November 2019) (96). У групі з розробки керівництва ВООЗ (листопад 2019 рік) були відзначені потенційні труднощі з моніторингу безпліддя в програмному середовищі. Додаткові дослідження людської сперми, рекомендовані управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США, проводяться Альянсом протидії туберкульозу; однак на момент проведення засідання ГРК їх результати були відсутні (1). Безпліддя є серйозною проблемою, оскільки зачіпає як пацієнтів, так і їх сім'ї; враховуючи цей потенційний побічний ефект, баланс бажаних і небажаних ефектів під час лікування повинен бути ретельно обговорений з пацієнтом, який повинен бути залучений у процес прийняття рішення про лікування. | |
| Схема лікування БПЛ складається з претоманіду, який застосовується в дозі 200 мг 1 раз на день, бедаквіліну, що застосовується в дозі 400 мг 1 раз на день протягом перших 2 тижнів лікування (з 1-14 день) і потім 200 мг 3 рази на день протягом тижня, і лінезоліду з 1200 мг на день. | |
| **Таблиця 7.2. Дозування компонентів лікарських засобів для дорослих та підлітків (віком від 14 років)** | |
| **Лікарський засіб** | **Дозування** |
| Бедаквілін (таблетка 100 мг) | 400 мг 1 раз на день протягом 2 тижнів, потім по 200 мг 3 рази на тиждень |
| Претоманід (таблетка 200 мг) | 200 мг 1 раз на день |
| Лінезолід ( таблетка 600 мг) | 1200 мг 1 раз на день(регульована) |
| Зміни дози для бедаквіліну і претоманіду не допускаються. Велика доза лінезоліду (1200 мг 1 раз в день) у схемі лікування БПЛ може бути знижена після 1-го місяця лікування у пацієнтів з лінезолід-індукованою периферійною нейропатією або мієлосупресією. | |
| Відповідно до схеми лікування, якою користувалися в дослідженні Nix-TB, дозування лінезоліду становить 1200 мг в день. На початку дослідження всі учасники вперше приймали 600 мг лінезоліду 2 рази на день, тому що в той час це була затверджена доза, яка використовувалась для лікування бактеріальних інфекцій протягом 28 днів. Однак в травні 2018 року протокол був змінений на прийом лінезоліду в дозування 1200 мг один раз на добу. Зниження дози до 600 мг на добу і далі до 300 мг на добу або тимчасове припинення прийому лінезоліду дозволялося до 35 днів поспіль при будь-яких відомих небажаних реакцій лінезоліду, таких як мієлосупресія, периферична нейропатія і зорова нейропатія. Якщо через токсичність було заборонено лікування лінезолідом, тоді пацієнти | |
| 16 Випробування III фази (зване SimpliciTB) БПМПЗ, орієнтоване на пацієнтів з лікарсько-чутливим ТБ або МР-ТБ, проводиться в даний час. Первинною кінцевою точкою лікування є зміна культури через 2 місяці, а вторинної кінцевої точкою - виліковування - через 6 місяців після завершення терапії. Попередня IІb фаза дослідження цієї схеми БПМПЗ показала майже 100% зміну культури протягом 2 місяців у пацієнтів з МР-ТБ. ZeNix, подальше випробування Nix-TB, досліджує нижчі дози і короткотривалі терміни дії лінезоліду всередині Nix-TB для мінімізації токсичності. | |

могли залишатися на бедаквіліні і претоманіді за умови, що вони отримували дозу 1200 мг на добу, принаймні перші 4 тижні поспіль, був негативний мазок мокротиння або мали тільки залишкові або мізерні залишки в аналізі, і реагували на лікування на основі клінічного моніторингу та спостереження.17 Пропущені дози лінезоліду не були розраховані під час дослідження Nix-TB, і зміни дози бедаквіліну і претоманіду не допускалися *(1, 95)*.

З урахуванням досвіду використання лінезоліду в дослідженні Nix-TB, для схеми БПЛ можуть бути розглянуті наступні зміни дозування лінезоліду при лікуванні небажаних явищ:

* Лінезолід може бути тимчасово перерваний, або дозування можна знизити після закінчення 1-го місяця лікування.
* Доза лінезоліду може бути знижена з 1200 мг 1 раз в день до 600 мг або 300 мг 1 раз в день.

Схема лікування БПЛ призначається тривалістю на 6–9 місяців. Стандартна тривалість лікування - 6 місяців. Якщо культура мокротиння, взята після 4 місяців лікування, є позитивною, пацієнти можуть отримати додаткові 3 місяці лікування (всього 9 місяців). Повна схема лікування БПЛ може бути тимчасово перервана максимум на 35 днів поспіль. Будь-які пропущені дні будуть компенсовані шляхом продовження тривалості схеми на кількість пропущених днів, але не повинно перевищувати 35 днів.

**7. 3 Ключові підгрупи**

***Діти.*** Діти (віком 0-13 років) були виключені з дослідження Nix-TB; тому не вдалося провести аналіз конкретно для цієї підгрупи пацієнтів. Рекомендується, щоб дітям, які страждають на МР/Риф-ТБ легень з додатковою стійкістю до фторхінолонів, приділялася така ж увага при застосуванні довгострокових схемах лікування, як і дорослим, з метою включення в них компонентів з більш досконалим профілем безпеки. В даний час бедаквілін рекомендується тільки для дітей віком від 6 років.18Додаткові дані про використання БПЛ у дітей, будуть використані, і це може бути особливістю ретельно спланованих і контрольованих оперативних досліджень або клінічних випробувань.

***ЛЖВ.*** Люди, які живуть з ВІЛ (ЛЖВ) становили половину тих, хто брав участь в дослідженні Nix-TB. Проте, було неможливо виконати будь-які відрегульовані стратифіковані аналізи для ЛЖВ, через розмір вибірки. ЛЖВ мали право на участь в дослідженні Nix-TB, якщо у них кількість CD4 була більше 50 клітин/мл, і якщо вони використовували дозволені антиретровірусні препарати.19 В контексті оперативних досліджень лікарі або дослідники можуть розглянути і прийняти рішення про критерії прийнятності для набору, які можуть відрізнятися від дослідження Nix-TB щодо числа CD4. Важливо відзначити взаємодію лікарських засобів при комбінованому прийомі протитуберкульозних та ВІЛ-препаратів, в тому числі документально підтверджено взаємодію між бедаквіліном і ефавіренцом. Існує дві важливі взаємодії між антиретровірусними препаратами і бедаквіліном, також згаданих вище: ефавіренц індукує метаболізм бедаквіліну - його спільне застосування з бедаквіліном може привести до зниження впливу бедаквіліну і втрати активності, і тому не рекомендується для прийому; ритонавір може збільшити вплив бедаквіліну, що потенційно може підвищити ризик виникнення небажаних явищ, пов'язаних з бедаквіліном, тому слід уникатипоєднання бедаквіліну з ритонавіром або застосовувати його з обережністю (див. Таблицю 6.2) *(52-54).* Схеми лікування антиретровірусної терапії повинні бути змінені, щоб уникнути застосування цих лікарських засобів для ВІЛ-позитивного пацієнта, що проходить лікування за схемою БПЛ. Ефавіренц також значно знижує вплив претоманідів; слід розглянути можливість використання альтернативного антиретровірусного препарату в разі його застосування *(96)*. Схеми лікування, які включають зидовудин повинні бути використані з особливою обережністю, бо і зидовудин і лінезолід можуть викликати токсичність периферичних нервів і як відомо, мають перехресну токсичність мієлосупресії.

17 В цілому, 18 (17,3%) пацієнтів у дослідженні Nix-TB (n = 109) завершили повний курс лінезоліду в дозі 1200 мг, 38 (36,5%) - у дозі 600 мг, 16 (15,4%) - у дозі 300 мг і 32 (30,7%) достроково припинили прийом лінезоліду в зв'язку з небажаними явищами. Проводяться додаткові дослідження для оцінки оптимального дозування і тривалості застосування лінезоліду для лікування лікарсько-стійкого туберкульозу.

18 На підставі результатів рандомізованого контрольованого дослідження (РКД), здійснених виробником, управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США продовжило термін дії дозволу на використання бедаквіліну для дітей у віці від 5 років і старше *(32)*. Однак ці дані ще не були оцінені ВООЗ.

19 Це дозволені антиретровірусні препарати: невірапін в поєднанні з будь-якими нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази (НІЗТ), лопінавір/ритонавір в поєднанні з будь-якими НІЗТ; тенофовір/ламівудин/абакавір (при нормальній функції нирок); потрійні НІЗТ, що включає зидовудин, ламівудин та абакавір (при цьому відзначається підвищений ризик впливу токсичності на периферичні нерви зидовудином і лінезолідом), і ралтегравіром в поєднанні з НІЗТ.

Вагітні та жінки-годувальниці були виключені з дослідження Nix-TB; тому аналіз, специфічний для цієї підгрупи пацієнтів, не міг бути виконаний, а безпечність схеми лікування БПЛ у вагітних і жінок-годувальниць не була встановлена. У таких випадках рекомендується персоналізувати довгострокову схему лікування, включивши в неї компоненти з найкращим профілем безпеки. Безпечність прийому претоманідів у вагітних і жінок-годувальниць не встановлена. Було показано, що використання бедаквіліну у період вагітності пов'язано з дітьми, народженими з більш низькою середньою вагою при народженні, ніж діти, матері яких не приймали бедаквілін. Грудне вигодовування не рекомендується жінкам, які приймають БПЛ.

***Позалегеневий туберкульоз.*** Пацієнти з позалегеневим туберкульозом були виключені з дослідження Nix-TB. Тому рекомендації ВООЗ по довгостроковим схемами лікування МР-ТБ застосовні до пацієнтів з позалегеневими захворюваннями, в тому числі з туберкульозним менінгітом. Наявно мало даних про проникнення бедаквіліну або претоманіду в ЦНС.

***Пацієнти з дуже обмеженими можливостями лікування.*** У деяких випадках пацієнти матимуть широку лікарську стійкість, що може утруднити (або зробити неможливою) побудову схеми лікування, заснованої на існуючих рекомендаціях. У таких ситуаціях життя пацієнта може опинитися під загрозою. Тому для окремих пацієнтів, для яких неможливо розробити ефективну схему лікування на основі існуючих рекомендацій, схема БПЛ може розглядатися як крайній захід відповідно до переважаючих етичних стандартів.

**7. 4 Міркування щодо реалізації**

Введення схеми БПЛ має здійснюватися тільки в умовах проведення оперативних досліджень, з огляду на обмеженість даних про використання БПЛ, а також згадані вище побоювання. В даний час цю схему лікування, не слід розглядати для використання в програмах у всьому світі до тих пір, поки не будуть отримані додаткові дані про ефективність і безпечність, незважаючи на багатообіцяючі показники успішності лікування, відмічені в дослідженні Nix-TB. Оперативне дослідження призначене для отримання цих доказів. Впровадження схеми лікування БПЛ в контексті оперативних досліджень передбачає наступне:

* необхідно розробити протокол дослідження і представити його на розгляд національній раді з етики або будь-якому іншому комітету з затвердження етики;
* Існують наперед визначені критерії включення і виключення;
* є відповідний графік моніторингу безпеки та звітності (включаючи систему активного моніторингу та управління безпекою застосування протитуберкульозних препаратів):
* Існує заздалегідь встановлений графік клінічного і мікробіологічного моніторингу, який переважно включає подальше спостереження після завершення лікування;
* Необхідно отримати індивідуальну інформовану згоду пацієнта;
* Надати підтримку пацієнтам; і
* використовувати стандартизовану систему звітності та обліку, в тому числі в разі небажаних явищ.

Детальна інформація про загальний протокол оперативних досліджень, збір даних і інших аспектів, які можуть бути адаптовані для оперативних досліджень БПЛ, містяться в дослідному пакеті ShORRT, розробленому ВООЗ і TDR (36).

Пацієнти повинні бути повністю проінформовані про схему лікування, і особливо про те, що вона включає в себе новий компонент, претоманід. Інформована згода кожного пацієнта необхідна, однак вона не повинна бути занадто обтяжливою для пацієнтів - форми згоди повинні бути адаптовані, відповідати контексту і бути впорядкованими, так щоб пацієнтам було легко їх зрозуміти. В рамках процесу отримання інформованої згоди пацієнти повинні бути поінформовані про репродуктивні токсичні властивості, які спостерігаються в ході досліджень на тваринах, і про те, що потенційний вплив на чоловічу фертильність людини не було належним чином оцінено. Медикаментозне керівництво доступно як частина товарної етикетки претоманіду і може бути використано під час інформування пацієнтів. У будь-якому оперативному дослідженні, що зачіпають схему лікування БПЛ, повинні застосовуватися принципи належної клінічної практики. Необхідно докласти всіх зусиль, щоб ретельно відібрати відповідних пацієнтів, а потім, як тільки пацієнти будуть зараховані на курс лікування, забезпечити ефективну підтримку пацієнтів, для того щоб забезпечити прихильність до лікування і ретельне спостереження за небажаними явищами і реакцією на лікування.

ТМЧ є важливим аспектом здійснення, який потребуватиме подальшого вдосконалення в багатьох країнах з урахуванням зростаючого потенційного використання бедаквіліну і лінезоліду (навіть при довгострокових схемах лікування МР/Риф-ТБ) і включення нових лікарських препаратів, таких як претоманід, в схеми лікування МР-ТБ. Базове ТМЧ підтвердить право на схему лікування БПЛ; тому створення і зміцнення служб ТМЧ буде важливим фактором реалізації. Для пацієнтів з підтвердженим МР/Риф-ТБ аналіз MTBDRsl вважається початковим тестом, краще культурального і фенотипового ТМЧ, для виявлення стійкості до фторхінолонів і, при необхідності, до ін'єкційних лікарських засобів другого ряду *(94)*. Якщо ТМЧ доступний для бедаквіліну або лінезоліду, дуже бажано, щоб це також виконувалося на вихідному рівні. ТМЧ для претоманіду знаходиться в стадії розробки. В умовах, коли можливості для проведення лабораторних досліджень ТМЧ з фторхінолонами поки відсутні, буде складно проводити практичні дослідження БПЛ. Пацієнти зі штамами, стійкими до будь-якого з лікарських препаратів, які використовуються у схемі БПЛ, повинні почати довгострокову схему лікування МР-ТБ. На додаток до цього, оскільки доступ до ТМЧ повинен бути поліпшений для всіх вхідних в схему БПЛ лікарських препаратів, необхідно мати в наявності медикаментозні порошки і дані про розподіл МІК всіх видів *M. tuberculosis*, які поширені по всьому світу.

У дослідженні Nix-TB всі лікарські препарати приймали з їжею, а контроль над ними здійснювався відповідно до місцевої практики, як форма підтримки пацієнтів. Пацієнтам необхідно було пройти 6 місяців (тобто 26 тижнів призначеної дози) протягом 8 місяців; тим, у кого лікування було продовжено, необхідно було пройти 9 місяців лікування (тобто 39 тижнів призначеної дози) протягом 12 місяців (1).

Профілактика переривання лікування важлива для підвищення ймовірності успіху лікування. Заходи з підтримки прихильності до лікування пацієнта з урахуванням його потреб важливі для утримання пацієнтів на лікуванні і забезпечення хороших результатів лікування, наприклад, відповідна модель догляду, лікування під безпосереднім наглядом (DOT), що надається в місцевому співтоваристві або на дому, а також навченимприхильником лікування, соціальна підтримка і цифрові медико-санітарні втручання для спілкування з пацієнтом (див. Розділ 9) *(1, 2)*.

**7. 5 Моніторинг лікування**

**7.5.1 Моніторинг реакції на лікування і розподіл результатів**

Реакція на лікування контролюється на основі щомісячного аналізу мікроскопії мазка мокротиння та культури (в ідеалі з однаковою частотою). Це схоже на графік, який використовується у пацієнтів на довгострокових схемах лікування МР-ТБ. В очікуванні оновлених визначень, визначення результатів лікування і системи звітності для пацієнтів на короткострокових схемах лікування МР-ТБ ті ж, що і для пацієнтів на довгострокових схемах лікування МР-ТБ (26).

Лікування повинно проводитися в ретельно контрольованих умовах для забезпечення оптимальної ефективності та безпеки лікарських засобів, і для контролю за розвитком нових видів медикаментозної резистентності, якщо такі виникнуть. З огляду на те, що схема лікування БПЛ є новою і короткостроковою схемою, яка включає в себе новий лікувальний препарат і впроваджується в умовах оперативних досліджень, важливо також стежити за пацієнтами після завершення лікування, щоб гарантувати відсутність рецидиву. У дослідженні Nix-TB після завершення лікування моніторинг проводився щомісячно протягом 1-3 місяців, а потім з інтервалом в 3 місяці. Подальше спостереження після завершення лікування тривало в цілому 24 місяці, однак на момент аналізу даних за цей період було проведено перевірку приблизно половини пацієнтів. Аналіз даних дослідження Nix-TB показав, що неефективне лікування або рецидив мали місце у трьох пацієнтів (2,8% всіх пацієнтів), беручи до уваги період післялікувального спостереження.

**7.5.2 Моніторинг безпеки**

У зв'язку з досить високим рівнем небажаних явищ, які виникають у пацієнтів при дослідженні Nix-TB (як описано вище в цьому розділі), безпека пацієнтів, які отримують БПЛ, повинна активно

контролюватися, слідуючи концепції системи активного моніторингу та управління безпекою застосування протитуберкульозних препаратів. Пацієнти повинні пройти тестування на базовому рівні, а потім спостерігатися в ході лікування з використанням графіків відповідних клінічних та лабораторних тестів. Згідно товарної етикетці претоманіду, базові оцінки до початку схеми лікування БПЛ включають оцінку симптомів і ознак захворювань печінки (наприклад, втоми, анорексії, нудоти, жовтяниці, темної сечі, хворобливості печінки і гепатомегалії) і проведення лабораторних досліджень (аланінамінотрансферази [АЛТ], аспартатамінотрансферази [АСТ], лужної фосфатази і білірубіну, повного аналізу крові і сироваткового калію, кальцію і магнію - які повинні бути скоректовані при відхиленні від норми). Лікарі також повинні отримати ЕКГ перед початком лікування пацієнта. Базовий графік моніторингу дослідження Nix-TB був набагато більш повним, ніж цей, і включав ретельну базову клінічну оцінку, потім щотижневе спостереження за пацієнтом до 20-го тижня, після чого слід 4-6 щотижневе спостереження, частково в залежності від того, чи проходив пацієнт лікування в цілому 6 місяців або ж лікування було продовжено ще на 3 місяці (в цілому до 9 місяців).

Для будь-якого протоколу оперативних досліджень БПЛ повинні бути розроблені детальні графіки базового і подальшого моніторингу, в тому числі після завершення лікування, зі стандартизованими заходами по реєстрації небажаних явищ. Концепція ВООЗ щодо системи активного моніторингу та управління безпекою застосування протитуберкульозних препаратів повинна застосовуватися до пацієнтів, що знаходяться на будь-якій схемі лікування МР-ТБ, для забезпечення належних дій і прийнятного рівня моніторингу та швидкого реагування на небажані явища - поряд з моніторингом результатів лікування, включаючи ранній моніторинг на предмет неефективності лікування. Додаткові дані про небажані явища матимуть важливе значення для створення бази даних про безпеку схеми лікування БПЛ в різних умовах.

Контроль змін у дозуванні і тривалості прийому лінезоліду, зокрема (при необхідності), також буде важливий для інформування майбутньої доказової бази про ширше використання схеми лікування БПЛ і переносимості лінезоліду в цій схемі. На основі фармакокінетичної токсикодинамічної моделі, розробленої на основі даних дослідження Nix-TB (Савік Р., Каліфорнійський університет, Сан-Франциско, неопубліковані дані, листопад 2019 року), був зроблений висновок про те, що фармакокінетика, яка пов'язана з лінезолідом, є нелінійною у пацієнтів з МР-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів, а індивідуальний час концентрації лінезоліду є найкращим предиктором токсичності в цій моделі. При вищих сумарних добових дозах спостерігалися вищі показники токсичності, при цьому показники токсичності можна було порівняти для графіків дозування 2 рази на день і 1 раз на день20. Моделювання даних показало, що з анемією можна боротися шляхом ретельного моніторингу змін в гемоглобіні протягом перших 4 тижнів лікування. Зокрема, зниження гемоглобіну більш ніж на 10% від початкового рівня повинно привести до зниження дози лінезоліду; рівні гемоглобіну добре відновлюються після зниження дози. Необхідно ретельно контролювати периферичну нейропатію та неврит зорового нерва. Потенційно тромбоцитопенія не викликала великого занепокоєння при високих дозах лінезоліду для МР-ТБ у пацієнтів зі стійкістю до фторхінолонів (1).

Небажані явища, пов'язані з претоманідом, потенційні сигнали безпеки, пов'язані з чоловічим безпліддям, спостерігалися в моделях тварин (миші і людиноподібні мавпи). Група фахівців підкреслила потенційні труднощі в моніторингу безпліддя в програмному середовищі (1). Додаткові дослідження людської сперми, рекомендовані управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA), будуть проведені Альянсом по туберкульозу; однак на момент проведення засідання ГРК ці дані не були готові для розгляду. ГРК визначив, що безпліддя є серйозною проблемою, оскільки зачіпає не тільки пацієнтів, але і їх сім'ї. Судження про співвідношення бажаних і небажаних явищ вимагає додаткових наукових даних, перш ніж можна буде прийняти рішення про те, чи варто впроваджувати схему лікування БПЛ у всьому світі в програмних умовах.

Повинен бути встановлений графік проведення контрольних оглядів, який повинен застосовуватися до всіх пацієнтів, які проходять лікування за схемою БПЛ. Пацієнти повинні пройти відповідне обстеження в початковому стані, а також під час і після лікування (5). Це повинно включати необхідні клінічні оцінки, бактеріологічні та лабораторні тести, радіологічні та ЕКГ дослідження (див. графік зразків в Таблиці 7.3). Базовий візит відноситься до початку лікування за схемою БПЛ. Графік моніторингу повинен враховувати наступні аспекти:

20 Де BID - 2 рази на день, а QD - 1 раз на день.

* Моніторинг лабораторних показників і ЕКГ слід продовжувати з щомісячними інтервалами (якщо це зазначено) протягом всього курсу лікування (тобто 9 місяців у разі його продовження);
* більш частий моніторинг може бути рекомендований в конкретних ситуаціях, включаючи людей похилого віку, ВІЛ-інфікованих пацієнтів, хворих на гепатит (викликаних вірусом гепатиту В [ВГВ] або вірусом гепатиту С [ВГС]) або на цукровий діабет, або з помірною або тяжкою печінковою або нирковою недостатністю; і
* в разі порушень електролітного балансу або аномалій ЕКГ слід проводити більш частий моніторинг.

Слід проводити активну фармакологічну корекцію, а також вживати належних заходів у разі небажаних явищ і запобігати ускладненням, що виникають в результаті взаємодії між лікарськими засобами. Таким чином, НПБТ повинно активно контролювати безпеку лікарських засобів для забезпечення належного догляду за пацієнтами, повідомляти про будь-які небажані явища в відповідальний орган з безпеки лікарських засобів в країні, а також інформувати про національну і глобальну політику.

**7.5.3 Зміна або переривання лікування**

Для безпечного управління небажаними явищами може знадобитися зниження дози або припинення використання компонентів лікарських засобів. Проте, схема лікування БПЛ була вивчена як стандартизований курс лікування. Зміна схеми лікування шляхом раннього припинення або заміни будь-якого з компонентів лікарських засобів може привести до небажаних результатів лікування. Хоча зміна дози бедаквіліну і претоманіду не допускається, зміна дози лінезоліду допускається після 1-го місяця лікування в разі небажаних явищ (див. Розділ 6.5, в якому описані деякі прийнятні зміни тривалості прийому по відношенню до пропущених доз).

Можливо знадобиться припинити схему лікування БПЛ у деяких пацієнтів. У таких випадках необхідно проводити оцінку стану здоров'я пацієнтів і переходити на індивідуальну довгострокову схему лікування на основі настанов ВООЗ щодо схеми лікування з використанням пріоритетної групи лікарських засобів.

Найбільш поширеними ситуаціями, в яких схема лікування може бути припиненою, є наступні:

* *Непереносима токсичність* - може знадобитися призупинити дію одного або кількох лікарських засобів назавжди через їх важку токсичність. У таких випадках лікар (або, бажано, клінічний комітет або консиліум) повинен вивчити історію хвороби і ретельно оцінити стан пацієнта, щоб визначити, яку схему лікування слід призначити.
* Неефективність лікування – якщо клінічна і бактеріологічна реакція на лікування незадовільна, слід розглянути питання про зміну схеми лікування. ТМЧ слід повторювати, незалежно від того, чи буде змінена схема лікування чи ні, для прийняття майбутніх управлінських рішень.
* *Стійкість до лікарських засобів в схемі лікування БПЛ* - для пацієнтів, які подають зразок мокротиння для культури 2-ї лінії ТМЧ на початку лікування, результати можуть бути недоступні до початку лікування. Якщо після початку лікування буде виявлена стійкість до компонентів лікарських засобів, що входять до складу схеми лікування БПЛ, необхідно буде скасувати схему лікування.
* Вагітність під час лікування - пацієнтам (жінкам), які завагітніли під час лікування, необхідно буде припинити лікування по схемі БПЛ.

Що стосується припинення використання будь-якого компоненту в лікуванні по схемі БПЛ через гостру токсичність, то слід враховувати наступні фактори:

* Якщо необхідно скасувати або бедаквілін, або претоманід, всю схемі лікування БПЛ також потрібно скасувати.
* Якщо лінезолід остаточно припиняється протягом перших 4 послідовних тижнів лікування, то вся схема лікування повинна бути також припинена.
* Тимчасове припинення застосування лінезоліду (через специфічну токсичність лінезоліду) або повної схеми лікування допускається при підозрі на токсичність, пов'язану з лікарськими засобами. Повторне введення схеми лікування можна розглянути після її припинення не більше ніж 35 днів поспіль.
* Якщо лінезолід необхідно назавжди скасувати на більш пізній стадії схеми лікування, коли пацієнт уже завершив початкові 4 тижні лікування лінезолідом у добовій дозі 1200 мг, лікарі повинні оцінити стан пацієнта і розглянути можливість скасування схеми лікування або продовження прийому бедаквіліну і претоманіду на всю решту схеми.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tаблиця 7.3. Приклад початкових, планових і післялікувальних графіків контрольних обстежень у рамках лікувальної схеми БПЛ** | | | | | | |
| **Огляд** | **Початковий рівень** | **2 тижні** | **Щомісячно** | | **Кінець лікування** | **6 та**  **12 місяців**  **після лікування** |
| *Клінічна оцінка* |  |  |  | |  |  |
| Клінічний аналізa | X | X | X | | X | X |
| Психосоціальний аналізb | X | X | X | | X | X |
| Вага/ІМТ | X | X | X | | X | X |
| Статус продуктивності | X |  |  | |  |  |
| Скринінг на периферичну нейропатію | X | X | X | | X |  |
| Скринінг на гостроту зору і розрізнення кольорів | X | X | X | | X |  |
| Оцінка небажаних явищ і прийняття подальших заходів | X | X | X | | X | X |
| Підсумкова консультація |  |  |  | | X | X |
| *Бактеріологічні оцінки* |  |  |  | |  |  |
| Мазок мокротиння | X |  | X | | X | X |
| Бакпосів мокротиння | X |  | X | | X | X |
| Тест медикаментозної чутливості мокротинняc | X |  | Якщо мазок або бакпосів позитивні | | | |
| Інші зразки (мазок/бакпосів/ТМЧ) | X |  | Якщо немає документально підтвердженої відповіді на лікування | | | |
| *Рентгенологія, ЕКГ та лабораторні оцінки* | |  |  |  | |  |
| Рентгенографія органів грудної клітки | X |  |  | X | | X |
| ЕКГ | X | X | X | X | |  |
| Клінічний аналіз крові | X | X | X | X | |  |
| Печінкові проби (АСТ, АЛТ, білірубін) | X | X | X | X | |  |
| Сироваткові електроліти | X |  |  |  | |  |
| Сечовина, креатинін | X |  |  |  | |  |
| Тест на вагітність | X |  |  |  | |  |
| Тесті на ВІЛ/ГВГ/ГВС | X |  |  |  | |  |
| Рівень цукру в крові/HbA1c | X |  |  |  | |  |
| АЛТ: аланінамінотрансфераза; АСТ: аспартатамінотрансфераза; ІМТ: індекс маси тіла; РЦК: рівень цукру в крові; ТМЧ: тест медикаментозної чутливості; ЕКГ: ЕКГ: електрокардіографія; Hb: гемоглобін; ГВГ: вірус гепатиту В; ВГС: вірус гепатиту С; ВІЛ: вірус імунодефіциту людини; ТБ: туберкульоз.  a Показники життєво важливих функцій, скринінг на симптоми туберкульозу, біль, нудота, апетит і харчування, діарея, кандидоз. Клінічна оцінка повинна бути зосереджена на наступному: a) моніторинг заходів у відповідь на лікування і b) усунення загальних симптомів, пов'язаних з лікуванням ТБ і тривалим використанням антибіотиків, з метою підтримки прихильності до лікування.  b Продовольча безпека, житлові умови, психічний стан, токсикоманія. Психосоціальна оцінка повинна давати можливість оцінити чинники, що сприяють прихильності до лікування, і повинна бути безпосередньо пов'язана з відповідними заходами, коли це можливо, відповідно до конкретних опитувачів по країнам.  c Xpert MTB/RIF, Hain GenoType MTBDRsl, ТМЧ 2-го ряду на основі культури, секвенування наступного покоління. За наявності таких, вони повинні включати Xpert/ШЛС-ТБ і ТМЧ для лікарських засобів з компонентом БПЛ. | | | | | | |

**8. Додатки до лікування МР-ТБ**

**8.1 Хірургічне втручання при лікуванні М/ШЛС-ТБ**

Хірургія застосовувалася при лікуванні туберкульозу ще до появи хіміотерапії. У зв'язку зі складною перспективою того, що більша кількість випадків М/ШЛС-ТБ практично не піддається лікуванню усіма доступними лікарськими засобами або ризикує мати серйозні наслідки, була переоцінена роль легеневої хірургії, як засобу зниження кількості легеневої тканини з важко вирішуваною патологією і зменшення бактеріальної навантаження. Згідно з численними серіями захворювань, резекційна операція може бути безпечною і ефективною при наявності кваліфікованих торакальних хірургів і відмінного післяопераційного догляду (98, 99).

Оновлені консолідовані настанови ВООЗ включають умовну рекомендацію по вибірковій частковій резекції легень (лобектомія або клиноподібна резекція) в якості доповнення до хіміотерапії пацієнтів з МР/Риф-ТБ і ШЛС-ТБ. Рекомендація не відноситься до радикальної пневмонектомії, яка не мала статистично значущого ефекту [98]. Ця політика була заснована на даних метааналізу ІДП для оцінки ефективності різних форм факультативної хірургії в якості доповнення до комбінованої медичної терапії МР-ТБ (98), а також на систематичному огляді і метааналіз на рівні дослідження(100).

Очікується, що відносні вигоди від хірургічних операцій будуть в значній мірі залежати від цільових підгруп населення. В ході перегляду настанов у 2016 році (15) не вдалося провести чітку диференціацію по типу пацієнта, який найкраще підходить для того чи іншого втручання, або по типу втручання, яке принесе найбільшу користь. Очікується, що буде помірний ефект у середнього пацієнта, якого вважають відповідним для операції. Шанси на успіх у пацієнтів з ШЛС-ТБ були статистично значно нижчими при проведенні операції в порівнянні з іншими пацієнтами (скориговане СШ): 0.4, 95% ДI: 0,2–0,9) *(98)*. Цей висновок, ймовірно, буде упередженим, враховуючи, що пацієнти, які перенесли операцію, мали інші фактори, що призводять до поганих результатів, - чинники, які не можна було скоригувати. Програми з обмеженим доступом до хірургічного втручання можуть бути орієнтовані на пацієнтів, у яких раніше був позитивний мазок мокротиння, які мають стійкість до багатьох лікарських засобів і у яких є локалізовані захворювання легень. Комп'ютеризована томографія, тестування функції легень і кількісна перфузія або вентиляція легень можуть зіграти певну роль в передопераційній підготовці.

Резекційна операція повинна бути розрахована таким чином, щоб дати пацієнту найкращі шанси на одужання з найменшим ризиком спричинення шкоди. Таким чином, хірургічні операції можуть проводитися на ранньому етапі захворювання, коли ризик захворюваності і смертності у пацієнта нижче (наприклад, коли хвороба все ще локалізована в одній легені або одній легеневій частці). Як правило, перед резекційною операцією необхідно провести не менше 2 місяців терапії, щоб зменшити бактеріальну інфекцію в оточуючих тканинах легень. Прогноз видається більш точним, коли після конверсії культури проводиться часткова резекція легень. Навіть при успішній резекції загальна тривалість лікування і тривалість лікування після перетворення культури повинні визначатися рекомендаціями, наведеними в Розділах 5-7.

Часткову резекцію легень для пацієнтів з МР/Риф-ТБ слід розглядати тільки при наявності гарного хірургічного обладнання, укомплектованого кваліфікованими і досвідченими хірургами. Багато програм матимуть обмежений доступ до хірургічного втручання. У програмах з неоптимальними хірургічними можливостями і без підготовлених торакальних хірургів резекційна хірургія може збільшити захворюваність або смертність. Спеціалізований

хірургічні заклади повинні вводити жорсткі заходи боротьби з інфекцією (враховуючи, що інфекційний матеріал та аерозолі утворюються у великих кількостях під час операції), ШВЛ та післяопераційні маневри гігієни легень. Після резекції буде корисним пряме лабораторне дослідження резекційного матеріалу (ураження легень). Якщо результати лабораторного дослідження відрізняються між резекційним матеріалом та іншими клінічними зразками, лікарю може знадобитися коригувати лікування, виходячи з результатів, отриманих з резекційного матеріалу чи інших клінічних зразків.

Існує ще багато невизначеностей щодо ролі хірургії в лікуванні МР-ТБ. Всі наявні дані за рекомендаціями 2016 року, були отримані на основі даних спостережень із серії справ, які можуть бути упередженими. Наприклад, цілком ймовірно, що при виборі пацієнтів, які будуть оперовані, відбулося б систематичне виключення пацієнтів, визнаних непридатними до операцій та наркозу, таких як літні пацієнти та хворі на супутні захворювання (наприклад, жоден ВІЛ-інфікований пацієнт не був прооперований) та обширні захворювання. Даних про небажані явища, хірургічні ускладнення або тривалі наслідки - деякі з яких можуть бути смертельними - не було достатньо, щоб можна було провести обґрунтований аналіз. І навпаки, ефективність операції, можливо, була недооцінена в аналізі через відсутність відповідної контрольної групи.

**8.2 Застосування кортикостероїдів**

Кортикостероїди використовувались для підтримки лікування серйозних та важких наслідків туберкульозу, таких як міліарний туберкульоз, дихальна недостатність, ураження ЦНС та перикардит.

В настанові ВООЗ з лікування та догляду за пацієнтами з лікарсько-чутливим туберкульозом 2017 року було зроблено наступні рекомендації (2):

**У пацієнтів з туберкульозним менінгітом слід застосовувати початкову ад'ювантну кортикостероїдну терапію дексаметазоном або преднізолоном, які повинні використовуватися протягом 6-8 тижнів.**

*(Сильна рекомендація, помірна впевненість у доказах)*

**У хворих на туберкульозний перикардит може застосовуватися початкова ад'ювантна терапія кортикостероїдами.**

*(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*

Рекомендації обмежуються цими двома формами позалегеневого туберкульозу. У пацієнтів, хворих на туберкульозний менінгіт, дані РКД (101-105) свідчать про менший рівень смертності, важкої інвалідності і рецидивів, коли пацієнти отримували стероїди від туберкульозу. У міру зростання захворюваності на туберкульозний менінгіт збільшувалася і смертність. Небажані явища та важкі небажані явища, включаючи важкий гепатит, були нижчими у пацієнтів, які отримували стероїди. У пацієнтів з туберкульозним перикардитом дослідження показали користь лікування стероїдами щодо смерті, констриктивного перикардиту та прихильності до лікування *(106–113).*

Хоча докази та рекомендації стосуються, насамперед, до не пов'язаних з MР-TБ, немає жодних причин, чому ці рекомендації не повинні застосовуватися також до пацієнтів з MР/Риф-TБ за умови, що пацієнт все ще отримує схему лікування туберкульозу. Кортикостероїди є імуносупресивними, і тому можуть послабити реакцію організму на боротьбу з туберкульозом; отже, їх слід застосовувати лише за чітко вказаних даних та якщо пацієнт має адекватну ефективну схему лікування. Якщо кортикостероїди застосовуються в неадекватній схемі лікування, це може прискорити погіршення стану пацієнта. Пероральне лікування може бути призначене, але коли потрібна негайна відповідь, спочатку застосовуються ін'єкційні кортикостероїди.

**8.3 Використання імуномодуляторів**

Експертна група, яка вивчала потенціал імуномодуляторів в 2007 році, зазначила їх потенціал в плані поліпшення догляду за хворими М/ШЛС-TБ, зокрема за рахунок скорочення лікування і підвищення імунітету вилікуваних пацієнтів для запобігання рецидиву (114). Однак група прийшла до висновку, що жоден з розглянутих агентів-кандидатів не продемонстрував ефективності, і рекомендувала продовжити розробку і оцінку існуючих імунотерапевтичних препаратів, щоб знайти ефективне доповнення до хіміотерапії. Останнім

часом у ході нерандомізованого дослідження І фази у пацієнтів з М/ШЛС-TБ в Білорусі (Республіка) показало набагато вищий рівень успіху лікування у пацієнтів, які отримали ін'єкції з аутологічними мезенхімальними стромальними клітинами кісткового мозку з їх лікарсько-стійкої хіміотерапією, ніж контрольні, що не були заражені (115). В ході експериментального дослідження, що передував цьому експерименту, не було відзначено ніяких серйозних небажаних явищ (116). Отримані результати дозволяють провести подальші випробування для більш повної оцінки потенціалу цього терапевтичного підходу.

Можливий внесок препаратів, які були запропоновані для поліпшення лікування або скорочення тривалості лікування при використанні в поєднанні з рекомендованою ТБ хіміотерапією (наприклад гамма-інтерферон - розчинний цитокін, необхідний для проти мікобактеріального захисту господаря) ще не до кінця з'ясовані. Однак у рамках огляду доказів ефективності окремих лікарських препаратів для консолідованих настанов ВООЗ (1) було підтверджено докази використання гамма-інтерферону як допоміжного лікування.

Огляд літератури дав ряд досліджень щодо гамма-інтерферону, як додаткового засобу для лікування туберкульозу; однак більшість досліджень або не включали групу порівняння (і тому ми не змогли генерувати оцінки ефекту) або мали інші методологічні недоліки (наприклад, невеликі розміри вибірки, неповна звітність про сліпоту, рандомізацію чи коригування для потенційних конфузів), і один включав пацієнтів, які отримували 12-місячну схему лікування МР-ТБ (117-120). Не виявлено РКД, і, схоже, єдиним рандомізованим, плацебо контрольованим, багатоцентровим випробуванням ад'юнктивного гамма-інтерферону для пацієнтів з MР-TБ було дослідження InterMune, яке було припинено передчасно через смерть в експериментальній групі (121). Відсутність високоякісних доказів, що демонструють ефективність, означає, що допоміжне лікування гамма-інтерфероном не може бути запропоноване як частина схеми M/ШЛС-TБ в програмних умовах.

**8.4 Лікування хворих на ВІЛ, ко-інфікованих MР/Риф-TБ**

Що стосується ВІЛ-інфекції, то у 2011 році була зроблена конкретна рекомендація щодо використання АРТ у всіх хворих на ВІЛ та стійкій до лікарських засобів ТБ (20, 38):

**Рекомендація 6.1 АРТ рекомендується для всіх хворих на ВІЛ та лікарсько-стійкий ТБ, які потребують протитуберкульозних препаратів 2-го ряду, незалежно від кількості клітин CD4, якомога раніше (протягом перших 8 тижнів) після початку протитуберкульозного лікування.**

*(Сильна рекомендація, дуже низька якість фактичних даних)*

Затримка АРТ підвищує ризик смерті серед ВІЛ-інфікованих хворих на туберкульоз. АРТ слід починати у всіх хворих на туберкульоз, які живуть з ВІЛ, незалежно від кількості CD4 клітин. Терапію слід розпочати якомога швидше протягом перших 8 тижнів лікування туберкульозу або протягом перших 2 тижнів у пацієнтів з глибокою імуносупресією (наприклад, кількість CD4 <50 клітин/мм3). У дітей з ВІЛ та активною формою туберкульозу АРТ слід починати якнайшвидше та протягом 8 тижнів після початку протитуберкульозного лікування, незалежно від кількості клітин CD4 та клінічної стадії *(20)*.

Між деякими антиретровірусними лікарськими препаратами та ін'єкційними препаратами може існувати потенційна можливість дублювання, додаткова токсичність або взаємодія препаратів, моксифлоксацин і клофазимін; однак, як правило, немає підстав вимагати модифікацій схем лікування MР-TБ або АРТ. Не рекомендується використовувати бедаквілін та ефавіренц у комбінації (див.Розділ 6.2). Інформаційні листки з лікарськими препаратами у частині 3 посібника (5) містять інформацію про окремі лікарські препарати, які використовуються для лікування MЛС/Риф-TБ та їх взаємодії з лікарськими засобами. Крім того, інформація про взаємодію з ВІЛ-інфекцією є на веб-сторінці «Взаємодія з ВІЛ-інфекцією» (54). Схеми АРТ повинні бути оптимізовані та розпочаті достроково, відповідно до рекомендацій ВООЗ (5, 38). Рекомендується ретельний моніторинг реакції та токсичності для пацієнтів як на лікування ТБ, так і на ВІЛ. Інші супутні захворювання (наприклад, діабет та порушення психічного здоров'я) повинні бути відповідно керовані (5).

**9. Підтримка пацієнта, щоб забезпечити прихильність до лікування**

Підтримка лікування пацієнтів, які використовують орієнтований на пацієнта підхід, необхідна для максимальної прихильності до лікування та забезпечення можливості раннього виявлення пацієнтів, які не реагують на лікування. Загальнодоступне або домашнє лікування під безпосереднім наглядом (ЛБН) умовно рекомендується проводити на базі медичних закладів під безпосереднім наглядом або без нагляду. Застосування DOT кваліфікованими непрофесійними працівниками або працівниками охорони здоров'я рекомендується на певних умовах у порівнянні з лікуванням під безпосереднім наглядом, зо здійснюється членами сім'ї або без нагляду. Лікування за допомогою відео зв’язку може замінити лікування під безпосереднім наглядом за наявності відповідної технології і може бути належним чином організовано і експлуатуватися медичними установами та пацієнтами (1, 2, 122).

Крім DOT, важливе значення для сприяння прихильності до лікування і застосування підходу, орієнтованого на пацієнта, надається ряду інших заходів. Національні програми боротьби з туберкульозом (НПБТ) повинні покращити доступ пацієнтів до пакету заходів щодо прихильності до лікування разом із вибором відповідного варіанту лікування, який визначається як матеріальна підтримка (наприклад, харчування, фінансові стимули та відшкодування транспортних платежів), психологічна підтримка, домашні візити, використання інформаційних технологій, моніторингу ліків та навчання персоналу. Крім того, сильно рекомендується забезпечити консультування пацієнтів з питань захворювання і прихильності до лікування *(1, 2, 122)*. Наступні рекомендації, що містяться в настановах з лікування та догляду пацієнтів з лікарсько-чутливим туберкульозом і доглядом за пацієнтом, оновлені у 2017 році (2), як і раніше застосовуються до пацієнтів з лікарсько-вразливим і лікарсько-стійким туберкульозом:

**Рекомендація 8.1 Медична інформація та консультації щодо захворювання та прихильності до лікування повинні бути надані пацієнтам, які отримують лікування туберкульозу**

*(Сильна рекомендація, помірна впевненість у доказах)*

**Рекомендація 8.2 Комплекс втручань щодо сприяння прихильності до лікування21 може бути запропонований пацієнтам, що отримують лікування ТБ у поєднанні з вибором відповідного варіанту лікування.22**

*(Умовна рекомендація, низька якість доказових даних)*

**Рекомендація 8.3 Одне або кілька із наведених нижче втручань щодо прихильності до лікування (взаємодоповнюючих та не взаємовиключних) можуть бути запропоновані пацієнтам, які перебувають на лікуванні туберкульозу, або постачальникам медичних послуг:**

**а) індикатори23 або моніторинг24** *цифрових ліків (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних);*

21 Втручання щодо прихильності до лікування включають соціальну підтримку, таку як матеріальна підтримка (наприклад, харчування, фінансові стимули та транспортні збори); психологічна підтримка; такі відстежування, як домашні візити або цифровий медичний зв’язок (наприклад, SMS, телефонний дзвінок); моніторинг ліків; та навчання персоналу. Заходи втручання повинні вибиратися на основі оцінки індивідуальних потреб пацієнта, ресурсів постачальника послуг і умов здійснення.

22 До числа варіантів лікування відносяться: лікування під безпосереднім наглядом, лікування під безпосереднім наглядом за допомогою відео зв’язку, лікування без болю (тобто не кожна доза контрольованого лікування, щотижневе, або кілька разів на тиждень, спостереження), або лікування без нагляду.

23 Індикатори відносяться до спілкування з пацієнтом, у тому числі через SMS, телефонні (голосові) дзвінки або домашній візит.

24 Цифровий моніторинг ліків - це пристрій, який може вимірювати час між відкриттям таблеток. Медичний монітор може мати аудіонагадування або відправити SMS, щоб нагадати пацієнту прийняти ліки, разом із записом, коли були відкриті таблетки.

1. матеріальна підтримка пацієнта25 (умовна рекомендація, помірна якість доказових даних);
2. психологічна підтримка26 пацієнту (умовна рекомендація, низька якість доказових даних)
3. освіта персоналу27 (умовна рекомендація, низька якість доказових даних).

**Рекомендація 8.4. Наступні варіанти призначення лікування можуть бути запропоновані пацієнтам для лікування туберкульозу:**

1. **Рекомендується терапія під прямим контролем (DOT), яка проводиться на базі громади чи на дому, а не лікування під безпосереднім наглядом на базі медичних закладів або без нагляду (умовна рекомендація, помірна якість доказових даних)**
2. **Лікування під безпосереднім наглядом, що застосовується підготовленими непрофесійними медичними працівниками чи працівниками охорони здоров'я, рекомендується як додаток до лікування під безпосереднім наглядом, що здійснюється членами сім'ї або без нагляду** *(умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*
3. **Лікування під безпосереднім наглядом за допомогою відео зв’язку може замінити лікування під безпосереднім наглядом, коли технологія відеозв'язку є доступною і може бути належним чином організована та керована медичними працівниками та пацієнтами** *(умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*

**Рекомендація 8.5 Лікування пацієнтів з МР-ТБ має здійснюватися головним чином на амбулаторному лікуванні, а не з використанням моделей лікування, заснованих головним чином на госпіталізації***(1)(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*

**Рекомендація 8.6 Рекомендована децентралізована модель догляду щодо централізованої моделі для пацієнтів, які перебувають на лікуванні МР-ТБ** (1, 2, 123)

*(Умовна рекомендація, дуже низька визначеність в оцінках ефекту)*

Реалізація рекомендованих заходів, орієнтованих на пацієнта, є особливо важливою для покращення результатів лікування пацієнтів, які отримують лікування МР-ТБ (124). Різні моделі та набори інструментів для орієнтованої на пацієнта підтримуючої допомоги були розроблені та досліджені для впровадження в різних умовах (125).

25 Матеріальною підтримкою можуть бути продовольча або фінансова підтримка, такі як: харчування, кошики для харчування, харчові добавки, харчові ваучери, транспортні субсидії, допомога на проживання, житлові заохочення або фінансовий бонус. Ця підтримка стосується непрямих витрат, понесених пацієнтами або їх обслуговуючим персоналом з метою звернення до медичних послуг і, можливо, намагається зменшити наслідки втрати доходу, пов’язаної із захворюванням.

26 Психологічною підтримкою можуть бути сеанси консультування або підтримка групи однолітків.

27 Навчання персоналу може включати підготовку з питань прихильності, складання діаграм чи візуальних нагадувань, використання навчальних засобів і настільних посібників для прийняття рішень і нагадувань.

**10. Програмне здійснення схем лікування МР-ТБ**

Введення довгострокових і короткострокових схем лікування МР-ТБ тягне за собою ряд кроків, які є такими ж, що і ті, які необхідні, коли НПБТ вводить новий компонент лікування МР-ТБ. Деякі ключові моменти коротко викладаються нижче.

**Директивні і оперативні документи**

Необхідно буде переглянути директивні і оперативні документи, що регулюють основні компоненти програми. Такі документи включають національний стратегічний план боротьби з туберкульозом, настанови та алгоритми лікування, алгоритми діагностики, перелік основних лікарських препаратів, правила (наприклад, імпорт клофазиміну та претоманіду), замовлення лікарських засобів та навчальний матеріал. Зазвичай не потрібні негайні зміни в реєстрі лікування туберкульозу другого ряду (хоча ВООЗ переглядає визначення та рамки звітування щодо туберкульозу в 2020 році) (26). Карту лікування туберкульозу можна змінити, щоб дозволити підрахувати результати періодичного тестування на реакцію на лікування та небажані реакції (це, можливо, вже було зроблено для цілей системи активного моніторингу та управління безпекою застосування протитуберкульозних препаратів (aDSM) (19). Будь-які зміни також повинні охоплювати використання схеми лікування в приватній практиці.

**Національний експертний комітет з протидії МР-ТБ та/або технічна робоча група**

Національний експертний комітет з протидії МР-ТБ або технічна робоча група (консиліум або його рівнозначна структура в рамках НПБТ) надаватиме допомогу медичним працівникам якомога раніше:

* координувати зміни в політиці та заходи, пов'язані з впровадженням переглянутої схеми лікування МР-ТБ як в державному, так і в приватному секторах (наприклад, навчання, спілкування, встановлення придатності пацієнтів до різних схем лікування МР-ТБ);
* підготовка персоналу за клінічними аспектами aDSM;
* надавати підтримку пацієнтам; і
* надавати технічну та клінічну консультацію.

Додаткову підтримку можуть надавати інші експерти на національному та міжнародному рівнях (наприклад, регіональний комітет із зеленого світла (rGLC)). Для цього необхідно враховувати будь-який поетапний процес впровадження, наприклад, первісне впровадження в одному або декількох центрах до повного розширення, чи реалізація відбувається також у приватному секторі.

**Електронна реєстрація та представлення звітів**

Існує необхідність підвищення якості даних про пацієнтів з використанням стандартизованих змінних, таких як дані про тестування медикаментозної чутливості (ТМЧ), призначене лікування, результати лікування та небажані реакції на лікарський засіб. Збір і

корисність цих даних мають важливе значення для майбутніх науково обґрунтованих рекомендацій, особливо з урахуванням відсутності рандомізованого контрольованого випробування (РКВ) по боротьбі з туберкульозом, стійким до лікарських засобів (126). Якщо цифрових даних про пацієнтів ще немає, важливо, щоб керівництво програми розглянуло питання про їх впровадження, принаймні для цілей спостереження, якщо не для ведення справ (127). Якщо дані про пацієнтів уже є в цифровому форматі, то, можливо, потрібно буде внести зміни в електронну систему реєстрації та звітності, з тим щоб дозволити особам, які становлять зацікавленість когортам лікування МР-ТБ (наприклад, укорочена схема лікування, схеми, що містить бедаквілін, і підгрупи оперативних досліджень) бути ідентифікованими і включати в рамки моніторингу певні варіанти (наприклад, додавання клофазиміну і реєстрація висновків ЕКГ). Програми мають важливе значення для ретельного та перспективного збереження таких даних, щоб вони могли сприяти оцінці програми та глобальній розробці політики (розробка консолідованих настанов ВООЗ в значній мірі спиралася на досвід лікування пацієнтів в рамках програм) (29, 30). Звіти щодо результатів лікування для МР/Риф-TБ не потребують змін (для цифрової та паперової версії). Більше того, електронні засоби можуть підвищити кількісну оцінку витратних матеріалів; наприклад, обсяги лікарських препаратів можуть бути розраховані автоматично за допомогою QuanTB, програми, яку можна завантажити безкоштовно.28

**Оцінки (епідеміологічні та логістичні)**

Оцінки необхідні НПБТ і іншим постачальникам медичних послуг для визначення числа хворих МР/Риф-ТБ, які мають право на отримання довгострокової і короткострокової схеми лікування МР-ТБ, відповідним чином переглянути бюджет і подати відповідні запити на замовлення лікарських засобів з урахуванням наявних запасів лікарських препаратів. Ці оцінки числа пацієнтів з МР/Риф-ТБ, які, цілком ймовірно, будуть зареєстровані, засновані на поточних тенденціях в області повідомлення та очікуваному зростанні відповідно до національних і субнаціональних планах. Програма спочатку встановлює кількість зарахувань на МР-ТБ, які очікуються в найближчі роки, залежно від майбутнього збільшення потенціалу програми (наприклад, у рамках проекту, що підтримується грантом Глобального фонду на боротьбу зі СНІДом, туберкульозом та малярією). Потім, виходячи зі спостереження, прийнятності та оціночної швидкості масштабування, визначаються різні групи пацієнтів; наприклад, ті, які очікують отримання різних варіантів довгострокових схем лікування MР-TБ, і ті, які можуть отримати короткострокову схему лікування МР-ТБ.При оцінці кількості пацієнтів, які потребують лікування, необхідно враховувати не тільки наявність права на лікування а також того, що було б можливо досягти за певний час, щоб забезпечити наявність усіх елементів для запуску та підтримки пацієнтів на лікуванні (наприклад, навчання та забезпечення належної бази для моніторингу та підтримки пацієнтів).Пов'язані з цим витрати по програмам і витрати пацієнтів, крім самих лікарських препаратів, зазвичай переважають в загальній вартості як довгострокової, так і короткострової схеми лікування МР-ТБ (наприклад, лікування в разі небажаних явищ, госпіталізація, діагностика витратних матеріалів, інші види клінічної допомоги та соціальної підтримки); однак очікується, що загальні витрати будуть нижчими при короткострокових схемах лікування з урахуванням більш короткотривалого лікування.

**Управління ланцюгом поставок та умовами зберігання фармацевтичних препаратів**

Управлінням ланцюгом поставок та умовами зберігання фармацевтичних препаратів повинно бути переглянуто, щоб забезпечити своєчасне замовлення лікарських засобів проти туберкульозу та їх правильну кількісну оцінку, щоб уникнути перенасичення чи нестачі. НПБТ повинен забезпечити безперебійне постачання лікарських препаратів проти туберкульозу шляхом належного кількісного визначення, планування поставок та суворого квартального моніторингу, з функціональною системою раннього попередження, щоб уникнути запасів та подальших перерв у лікуванні. Так само потрібні інші витратні матеріали (наприклад, лікарські препарати для симптоматичного полегшення та небажаних явищ, шприци, діагностичні набори, ліки для боротьби з небажаними явищами, маски та респіратори N95) для забезпечення доставки втручання відповідно до міжнародних рекомендованих стандартів (128). Принципи кількісної оцінки лікарських препаратів, необхідних для довгострокових і короткострокових схем лікування мМР-ТБ, схожі. Медичний працівник повинен мати деякі основні відомості про те, скільки пацієнтів будуть лікуватися та коли вони розпочнуть лікування; очікуваний приріст завантаження справи протягом наступних років; середня маса тіла

28 Доступний за адресою http://siapsprogram.org/tools-and-guidance/quantb/.

пацієнтів; чи будуть також зараховані діти; очікувані втрати (від перебоїв, загибелі та переведення на іншу схему лікування); наявні запаси, включаючи терміни придатності та замовлення лікарських препаратів, які вже перебувають у стадії розробки та ще не поставлені; чи буде замінено деякі лікарські препарати протягом періоду (наприклад, амікацин замінено бедаквіліном після перегляду 2019 року). Найкраще розділити замовлення на лікарські препарати, перша частина для пацієнтів, які, як очікується, почнуть лікування протягом 6 місяців, а потім скорегувати другу частину замовлення на основі фактичного набору. Технічна допомога в цілях зміцнення системи закупівель і поставок і створення системи раннього попередження про відсутніх запасах може бути отримана через глобальний механізм із забезпечення лікарськими засобами (GDF; електронна пошта gdf@stoptb.org), секретаріати регіональних комітетів з охорони навколишнього середовища (GLC), розташованих в регіональних відділеннях ВООЗ, або представництва ВООЗ. Глобальний механізм із забезпечення лікарськими засобами надає підтримку багатьом національним програмам по боротьбі з туберкульозом в області закупівель і перспективи ланцюжка поставок, пов'язані з планами поетапного впровадження і поетапної ліквідації продукції або схем лікування, і можуть забезпечити розробку рецептур, дружніх до дитини.

Особливо важливе значення має система активного моніторингу та управління безпекою застосування протитуберкульозних препаратів (aDSM) для активної форми туберкульозу, з огляду на більш широке використання нових і перепрофільованих лікарських препаратів в комбінованих схемах лікування МР-ТБ. Система активного моніторингу та управління безпекою застосування протитуберкульозних препаратів (aDSM) визначає активну і систематичну клінічну і лабораторну оцінку пацієнтів, що проходять лікування МР-ТБ, для виявлення, лікування та повідомлення про передбачувані або підтверджені токсичні властивості лікарських засобів *(19)*. aDSM застосовує принципи активного фармаконагляду до конкретних потреб і контексту національних програм по ТБ та вбудовується в повсякденну функцію моніторингу пацієнтів (наприклад, моніторинг результатів лікування в когорті пацієнтів) НПБТ. Управління безпекою пацієнтів є невід'ємною частиною aDSM та управління безпекою застосування протитуберкульозних препаратів, невіддільною від її компоненту моніторингу. Діяльність з реєстрації та звітності aDSM в першу чергу націлена на серйозні небажані явища як пріоритетну вимогу, але будь-які небажані явища під час прийому лікування, які можуть бути пов’язані або не пов’язані з токсичністю лікарських засобів, повинні управляти обмеженням шкоди для пацієнтів. У центрах з лікування МР-ТБ в рамках більш комплексної aDSM може також здійснюватися моніторинг несуттєвих небажаних явищ, що мають клінічне значення або представляють особливу зацікавленість для програми. У aDSM, окрім спонтанно повідомлених реакцій, небажані явища також виявляються, як частина плану моніторингу пацієнта, що включає набір питань і часто масив лабораторних або клінічних тестів у визначені періоди часу, до, під час та після лікування.

Плануючи важливі зміни для національної політики лікування туберкульозу, щоб відповідати останнім рекомендаціям ВООЗ, програма повинна збалансувати бажання забезпечити найкращі можливі варіанти для пацієнтів відповідно до останніх даних із програмними обставинами та наслідками таких змін (наприклад, необхідність перекваліфікації персоналу, перепрограмування коштів). У Таблиці 10.1 представлений ще один контрольний список для головних міркувань менеджера програми при впровадженні схем MР-TБ, які рекомендуються в даний час. Програмі необхідно збалансувати необхідність забезпечення доступу до нових лікарських препаратів, щодо яких докази ще не є необхідними для захисту пацієнтів від токсичності, що можна уникнути, появою стійкості до нових препаратів та дотриманням належної етичної поведінки та поваги прав пацієнтів.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tаблиця 10.1. Контрольний список для оцінки готовності програми до введення нових схем лікування** | | |
| **Параметр** |  |  |
| Доступ до нових лікарських препаратів є пріоритетним завданням відповідно до настанов національної програми протитуберкульозних програм? | Так | Ні |
| Налагоджена добре функціонуюча складова програми MР-TБ? | Так | Ні |
| Експертний комітет МР-ТБ, доступний для нагляду за використанням та підтримкою розробки політики та/або прийняття клінічних рішень? | Так | Ні |
| Навчання персоналу в курсі останніх розробок? | Так | Ні |
| Діагностична ємність для рекомендованого ВОЗ другого рядка ТМЧ? | Так | Ні |
| Можливість клінічного моніторингу, особливо ЕКГ, функції печінки, аудіометрії та електролітів? | Так | Ні |
| Основні компоненти системи активного моніторингу та управління безпекою застосування протитуберкульозних препаратів на місці? | Так | Ні |
| Реєстрація наркотичних засобів чи інше положення, яке дозволяє імпортувати нові та перероблені лікарські препарати? | Так | Ні |
| Є процедури кількісної оцінки і закупівлі лікарських засобів? | Так | Ні |
| Існує механізм отримання проінформованої згоди пацієнта? | Так | Ні |
| Система електронної реєстрації та звітності створена або потребує оновлення? | Так | Ні |

**Список літератури**

1. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment. Drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020.
2. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care (2017 update). Geneva: World Health Organization; 2017 (https://www.who.int/tb/publications/2017/dstb\_guidance\_2017/en/, accessed 1 June 2020).
3. WHO consolidated guideline on tuberculosis. Module 1: Prevention – tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020.
4. WHO handbook for guideline development – 2nd edition. Geneva, Switzerland: World Health Organization;

2014 (https://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js22083en/, accessed 20 March 2020).

1. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis (WHO/HTM/TB/2014.11). Geneva: World Health Organization; 2014 (https://apps.who.int/ iris/bitstream/handle/10665/130918/9789241548809\_eng.pdf?sequence=1, accessed 20 March 2020).
2. Implementing tuberculosis diagnostics: a policy framework. Geneva: World Health Organization; 2015 (https://www.who.int/tb/publications/implementing\_TB\_diagnostics/en/, accessed 1 June 2020).
3. Wiseman CA, Gie R P, Starke JR, Schaaf HS, Donald PR, Cotton MF et al. A proposed comprehensive classification of tuberculosis disease severity in children. Pediatr Infect Dis J. 2012;31(4):347–52.
4. WHO best-practice statement on the off-label use of bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2017 (https://apps.who.int/iris/ handle/10665/258941, accessed 1 June 2020).
5. Allotey P, Reidpath DD, Ghalib H, Pagnoni F, Skelly WC. Efficacious, effective, and embedded interventions: implementation research in infectious disease control. BMC Public Health. 2008;8(1):343.
6. The Global Fund, World Health Organization. Guide to operational research in programs supported by the Global Fund. Geneva: The Global Fund; 2007 (https://www.who.int/hiv/pub/operational/or\_guide\_gf.pdf, accessed 1 June 2020).
7. Expanding capacity for operations research in reproductive health: summary report of a consultative meeting: WHO, Geneva, Switzerland, December 10–12, 2001. Geneva: World Health Organization; 2003 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/67936, accessed 1 June 2020).
8. Weyer K, Mirzayev F, Migliori GB, van Gemert W, D’Ambrosio L, Zignol M et al. Rapid molecular TB diagnosis: evidence, policy making and global implementation of Xpert MTB/RIF. Eur Respir J. 2013;42(1):252–71.
9. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs: policy guidance [WHO/HTM/TB/2016.07]. Geneva: World Health Organization; 2016 (https://apps.who.int/ iris/bitstream/handle/10665/246131/9789241510561-eng.pdf?sequence=1, accessed 20 March 2020).
10. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. 5th edition. Geneva: World Health Organization; 2015 (https://www.who.int/tb/publications/2015/drs\_guidelines/en/, accessed 1 June 2020).

15 WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update (WHO/HTM/TB/2016.04). Geneva: World Health Organization; 2016 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250125/ 9789241549639-eng.pdf, accessed 20 March 2020).

1. Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2018 (https://www.who.int/tb/publications/2018/WHO\_technical\_drug\_ susceptibility\_testing/en/, accessed 1 June 2020).
2. Technical report on critical concentrations for TB drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant TB. Geneva: World Health Organization; 2018 (https://www.who.int/tb/publications/2018/ WHO\_technical\_report\_concentrations\_TB\_drug\_susceptibility/en/, accessed 20 March 2020).
3. Baker MA, Harries AD, Jeon C Y, Hart JE, Kapur A, Lönnroth K et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review. BMC Med. 2011;9:81.
4. Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM): framework for implementation. Geneva: World Health Organization; 2015 (https://www.who.int/tb/publications/aDSM/en/, accessed 1 June 2020).
5. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. 2nd ed. Genevva: World Health Organization; 2016 (https:// apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208825/9789241549684\_eng.pdf;jsessionid=2FD2A34B73DE76 E3C987F452664F8BAC?sequence=1, accessed 6 June 2020).
6. Ramachandran G, Kumar AH, Srinivasan R, Geetharani A, Sugirda P, Nandhakumar B et al. Effect of rifampicin & isoniazid on the steady state pharmacokinetics of moxifloxacin. Indian J Med Res. 2012;136(6):979.
7. Baniasadi S, Eftekhari P, Tabarsi P, Fahimi F, Raoufy MR, Masjedi MR et al. Protective effect of N-acetylcysteine on antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. European J Gastroent Hepatol. 2010;22(10):1235–8.
8. van Hest R, Baars H, Kik S, van Gerven P, Trompenaars M-C, Kalisvaart N et al. Hepatotoxicity of rifampin-pyrazinamide and isoniazid preventive therapy and tuberculosis treatment. Clin Infect Dis. 2004;39(4):488–96.
9. Peloquin CA, Jaresko GS, Yong C-L, Keung A, Bulpitt AE, Jelliffe RW. Population pharmacokinetic modeling of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide. Antimicrob Agents Chemoth. 1997;41(12):2670–9.
10. Global Drug Facility – Procurement and supply – List of products avaialble [website]. Stop TB Partnership; (http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/catalogue.asp, accessed 6 June 2020 2020).
11. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision (updated December 2014) [WHO/ HTM/TB/2013.2]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2013 (https://apps.who.int/iris/bitstream/ handle/10665/79199/9789241505345\_eng.pdf?sequence=1, accessed 20 March 2020).
12. GRADE working group [website]. (https://www.gradeworkinggroup.org/, accessed 6 June 2020).
13. Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, Banerjee R, Bauer M, Bayona JN et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. PLoS Med. 2012;9(8):e1001300.
14. Public call for individual patient data on treatment of rifampicin and multidrug-resistant (MDR/RR-TB) tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2018 (https://www.who.int/tb/features\_archive/public\_ call\_treatment\_RR\_MDR\_TB/en/, accessed 27 February 2018).
15. Public call for individual patient data on treatment of rifampicin and multidrug-resistant (MDR/RR-TB) tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2019 (https://www10.who.int/tb/features\_archive/Public-call-individual-patient-data-treatment-drug-res/en/, accessed 10 April 2020).
16. Tanke ED, Leirer VO. Automated telephone reminders in tuberculosis care. Med Care. 1994;32(4):380–9.
17. Highlights of prescribing information Sirturo Maryland, United States of America: United States Food and Drug Administration; 2020. Maryland: United States Food and Drug Administration (FDA); 2020 (https:// www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=204384, accessed 1 June 2020).
18. Van Deun A, Maug AKJ, Salim MAH, Das PK, Sarker MR, Daru P et al. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182(5):684–92.
19. Hartkoorn R, Uplekar S, Cole S. Cross-resistance between clofazimine and bedaquiline through upregulation of MmpL5 in *Mycobacterium tuberculosis*. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(5):2979–81 (https:// pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24590481/, accessed 1 June 2020).
20. Svensson EM, Yngman G, Denti P, McIlleron H, Kjellsson MC, Karlsson MO. Evidence-based design of fixed-dose combinations: principles and application to pediatric anti-tuberculosis therapy. Clin Pharmacokinet. 2018;57(5):591–9.
21. ShORRT (Short, all-Oral Regimens For Rifampicin-resistant Tuberculosis) Research Package. Geneva: World Health Organization and the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases; 2015 (https://www.who.int/tdr/research/tb\_hiv/shorrt/en/, accessed 1 June 2020).
22. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE handbook. Hamilton, Canada:2013 (https://gdt. gradepro.org/app/handbook/handbook.html, accessed 1 June 2020).
23. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2011 update (WHO/HTM/ TB/2011.6). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2011 (https://www.who.int/tb/areas-of-work/ drug-resistant-tb/programmatic\_guidelines\_for\_mdrtb/en/, accessed 02 March 2017).
24. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis. Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis (WHO/CDS/TB/2018.7). Geneva: World Health Organization; 2018 (https:// apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260494/9789241550079-eng.pdf, accessed 20 March 2020).
25. Park-Wyllie LY, Juurlink DN, Kopp A, Shah BR, Stukel TA , Stumpo C et al. Outpatient gatifloxacin therapy and dysglycemia in older adults. New Eng J Med. 2006;354(13):1352–61 (https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/ NEJMoa055191, accessed 14 May 2013).
26. European Medicines Agency. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. 2019 (https://www.ema.europa.eu/en/medicines/ human/referrals/quinolone-fluoroquinolone-containing-medicinal-products, accessed 08 April 2019).
27. FDA drug safety communication: FDA updates warnings for oral and injectable fluoroquinolone antibiotics due to disabling side effects [website]. Maryland: US Food and Drug Administration (FDA); 2018 (https:// www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm511530.htm, accessed 8 April 2020).
28. Sirturo™ (bedaquiline 100 mg tablets) for the treatment of adults (≥ 18 years) as part of combination therapy of pulmonary multi-drug resistant tuberculosis (MDRTB) [website]. Maryland, United States of America: US Food and Drug Administration; 2012 (http://www.natap.org/2013/newsUpdates/20121128-AIDAC-B1–01-FDA\_Backgrounder.pdf, accessed 20 March 2020).
29. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance [WHO/HTM/TB/2013.6]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2013 (https://www.who.int/tb/ challenges/mdr/bedaquiline/en/, accessed 03 March 2017).
30. Schnippel K, Ndjeka N, Maartens G, Meintjes G, Master I, Ismail N et al. Effect of bedaquiline on mortality in South African patients with drug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study. Lancet Respir Med. 2018;6(9):699–706 (https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213260018302352, accessed 03 January 2019).
31. Kim CT, Kim T-O, Shin H-J, Ko YC, Hun Choe Y, Kim H-R et al. Bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre cohort study in Korea. Eur Respir J. 2018;51(3):1702467 (https://erj.ersjournals.com/content/51/3/1702467, accessed 11 June 2018).
32. Pontali E, Sotgiu G, Tiberi S, D’Ambrosio L, Centis R, Migliori GB. Cardiac safety of bedaquiline: a systematic and critical analysis of the evidence. Eur Respir J. 2017;50(5):1801386 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ pubmed/29146605, accessed 10 April 2020).
33. Guglielmetti L, Jaspard M, Le Dû D, Lachâtre M, Marigot-Outtandy D, Bernard C et al. Long-term outcome and safety of prolonged bedaquiline treatment for multidrug-resistant tuberculosis. Eur Respir J. 2017;49(3):1601799 (https://erj.ersjournals.com/content/49/3/1601799, accessed 11 June 2018).
34. Dooley KE, Rosenkranz S, Conradie F, Moran L, Hafner R, von Groote-Bidlingmaier F et al. QT effects of bedaquiline, delamanid or both in MDR-TB patients: the DELIBERTAE trial (DELamanId BEdaquiline for ResistAnt TubErculosis). Maryland, United States of America, Johns Hopkins University School of Medicine. 2019.
35. Olayanju O EA, Limberis J, Dheda K. A regimen containing bedaquiline and delamanid compared to bedaquiline in patients with drug-resistant tuberculosis. Eur Respir J. 2020;55(1901181 ).
36. Evaluating the safety, tolerability, and pharmacokinetics of bedaquiline and delamanid, alone and in combination, for drug-resistant pulmonary tuberculosis [website]. US National Library of Medicine; (https:// clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02583048, accessed 1 June 2020).
37. Drug interactions [website]. Indiana, USA: Indiana University School of Medicine; (http://medicine.iupui. edu/clinpharm/ddis/, accessed 1 June 2020).
38. endTB clinical and programmatic guide for patient management with new TB drugs. Version 4.0. endTB Consortium; 2018.
39. HIV drug interactions [website]. Liverpool, United Kingdom: University of Liverpool; 2020 (https://www.hiv-druginteractions.org/checker, accessed 11 March 2020).
40. Brüggemann RJ, Alffenaar J-WC, Blijlevens NM, Billaud EM, Kosterink JG, Verweij PE et al. Clinical relevance of the pharmacokinetic interactions of azole antifungal drugs with other coadministered agents. Clin Infect Dis. 2009;48(10):1441–58.
41. Tang S, Ya o L, Hao X, Zhang X, Liu G, Liu X et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB: a study in China. Eur Respir J. 2015;45(1):161–70.
42. Im JH, Baek JH, Kwon H Y, Lee J-S. Incidence and risk factors of linezolid-induced lactic acidosis. Int J Infect Dis. 2015;31:47–52 (https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201971214017263, accessed 03 January 2019).
43. Lee M, Lee J, Carroll MW, Choi H, Min S, Song T et al. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. New Eng J Med. 2012;367(16):1508–18 (https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/ NEJMoa1201964, accessed 20 November 2012).
44. Mao Y, Dai D, Jin H, Wang Y. The risk factors of linezolid-induced lactic acidosis: a case report and review. Med. 2018;97(36):e12114 (https://insights.ovid.com/crossref?an=00005792–201809070–00037, accessed 03 January 2019).
45. Technical report on the pharmacokinetics and pharmacodynamics (PK/PD) of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2018 (https://apps.who.int/ iris/handle/10665/260440, accessed 1 June 2020).
46. Diacon AH, De Jager VR, Dawson R, Narunsky K, Vanker N, Burger DA et al. Fourteen-day bactericidal activity, safety, and pharmacokinetics of linezolid in adults with drug-sensitive pulmonary tuberculosis. Antimicrob Agents Chemoth. 2020;64(4).
47. Sotgiu G, Centis R, D’Ambrosio L, Alffenaar J-WC, Anger HA, Caminero JA et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2012;40(6):1430–42.
48. Tiberi S, D’Ambrosio L, De Lorenzo S, Viggiani P, Centis R, Sotgiu G et al. Ertapenem in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: first clinical experience. Eur Respir J. 2016;47(1):333–6.
49. Cannon J P, Lee TA, Clark NM, Setlak P, Grim SA. The risk of seizures among the carbapenems: a meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2014;69(8):2043–55 (https://academic.oup.com/jac/article-lookup/ doi/10.1093/jac/dku111, accessed 04 January 2019).
50. Chambers HF, Turner J, Schecter GF, Kawamura M, Hopewell PC. Imipenem for treatment of tuberculosis in mice and humans. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49(7):2816–21 (https://aac.asm.org/content/49/7/2816, accessed 04 December 2018).
51. Dooley KE, Obuku EA, Durakovic N, Belitsky V, Mitnick C, Nuermberger EL et al. World Health Organization Group 5 drugs for the treatment of drug-resistant tuberculosis: Unclear efficacy or untapped potential? J Infect Dis. 2013;207(9):1352–8 (https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1093/infdis/jis460, accessed 04 December 2018).
52. Garges H P, Alexander KA. Pharmacology review: newer antibiotics: Imipenem/cilastatin and meropenem. NeoReviews. 2003;4(12):364e–8 (https://neoreviews.aappublications.org/content/4/12/e364, accessed 3 June 2020).
53. Hornik C P, Herring AH, Benjamin DK, Capparelli E V, Kearns GL, van den Anker J et al. Adverse events associated with meropenem versus imipenem/cilastatin therapy in a large retrospective cohort of hospitalized infants. Pediatr Infect Dis J. 2013;32(7):748–53 (https://insights.ovid.com/article/00006454–201307000–00014, accessed 04 January 2019).
54. Dauby N, Muylle I, Mouchet F, Sergysels R, Payen M-C. Meropenem/clavulanate and linezolid treatment for extensively drug-resistant tuberculosis. Pediatr Infect Dis J. 2011;30(9):812–3 (https://insights.ovid.com/ crossref?an=00006454–201109000–00026, accessed 04 December 2018).
55. De Lorenzo S, Alffenaar JW, Sotgiu G, Centis R, D’Ambrosio L, Tiberi S et al. Efficacy and safety of meropenem-clavulanate added to linezolid-containing regimens in the treatment of MDR-/XDR-TB. Eur Respir J. 2013;41(6):1386–92.
56. Payen MC MI, Vandenberg O, Mathys V, Delforge M, Van den Wijngaert S, Clumeck N, De Wit S. . Meropenem-clavulanate for drug-resistant tuberculosis: a follow-up of relapse-free cases. Int J Tuberc Lung Dis. 2018;1(22(1)):34–9.
57. Kuaban C, Noeske J, Rieder HL, Aït-Khaled N, Abena Foe JL, Trébucq A. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon. Int J Tuberc Lung Dis. 2015;19(5):517–24.
58. Information for healthcare professionals: gatifloxacin (marketed as Tequin) [website]. US Food and Drug Administration; 2006 (https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafety InformationforPatientsandProviders/ucm107821.htm, accessed 20 March 2020).
59. Trébucq A, Schwoebel V, Kashongwe Z, Bakayoko A, Kuaban C, Noeske J et al. Treatment outcome with a short multidrug-resistant tuberculosis regimen in nine African countries. Int J Tuberc Lung Dis. 2018;22(1):17–25.
60. Harausz E P, Garcia-Prats A J, Law S, Schaaf HS, Kredo T, Seddon JA et al. Treatment and outcomes in children with multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and individual patient data meta-analysis. PLOS Med. 2018;15(7):e1002591.
61. Katiyar SK, Bihari S, Prakash S, Mamtani M, Kulkarni H. A randomised controlled trial of high-dose isoniazid adjuvant therapy for multidrug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2008;12(2):139–45.
62. High-dose isoniazid among adult patients with different genetic variants of INH-resistant tuberculosis (TB). South Africa: Aids Clinical Trials Group;(https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01936831, accessed 6 April 2020).
63. Lan Z, Ahmad N, Baghaei P, Barkane L, Benedetti A, Brode SK et al. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. Lancet Respir Med. 2020.
64. Falzon D, Gandhi N, Migliori GB, Sotgiu G, Cox H, Holtz TH et al. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on MDR-TB outcomes. Eur Respir J. 2013;42(1):156–68.
65. Jacobson KR, Tierney DB, Jeon C Y, Mitnick CD, Murray MB. Treatment outcomes among patients with extensively drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis. 2010;51(1):6– 14 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20504231, accessed 10 April 2020).
66. Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, Pawinski R, Govender T, Lalloo U et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. Lancet. 2006;368(9547):1575–80 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17084757, accessed 10 April 2020).
67. Leung ECC, Leung CC, Kam KM, Yew WW, Chang KC, Leung WM et al. Transmission of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in a metropolitan city. Eur Respir J. 2013;41(4):901–8 (https:// erj.ersjournals.com/content/41/4/901, accessed 30 March 2017).
68. Shah NS, Auld SC, Brust JCM, Mathema B, Ismail N, Moodley P et al. Transmission of extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa. New Eng J Med. 2017;376(3):243–53 (https://www.nejm.org/doi/10.1056/ NEJMoa1604544, accessed 30 March 2017).
69. Maryandyshev A, Pontali E, Tiberi S, Akkerman O, Ganatra S, Sadutshang TD et al. Bedaquiline and delamanid combination treatment of 5 patients with pulmonary extensively drug-resistant tuberculosis. Emerg Infect Dis. 2017;23(10):1718–21 (https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/23/10/17–0834\_article, accessed 11 June 2018).
70. Migliori G, Pontali E, Sotgiu G, Centis R, D’Ambrosio L, Tiberi S et al. Combined use of delamanid and bedaquiline to treat multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a systematic review. Int J Mol Sci. 2017;18(2):341 (https://www.mdpi.com/1422–0067/18/2/341, accessed 11 August 2017).
71. Ferlazzo G, Mohr E, Laxmeshwar C, Hewison C, Hughes J, Jonckheere S et al. Early safety and efficacy of the combination of bedaquiline and delamanid for the treatment of patients with drug-resistant tuberculosis in Armenia, India, and South Africa: a retrospective cohort study. Lancet Infect Dis. 2018;18(5):536–44.
72. Donald PR. The chemotherapy of tuberculous meningitis in children and adults. Tuberculosis. 2010;90(6):375–92.
73. Sun F, Ruan Q, Wang J, Chen S, Jin J, Shao L et al. Linezolid manifests a rapid and dramatic therapeutic effect for patients with life-threatening tuberculous meningitis. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(10):6297–301.
74. Thwaites GE, Bhavnani SM, Chau TTH, Hammel J P, Torok ME, Van Wart SA et al. Randomized pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of fluoroquinolones for tuberculous meningitis. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55(7):3244–53 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3122453/, accessed 10 April 2020).
75. Curry International Tuberculosis Center, California Department of Public Health. Drug-resistant tuberculosis: a survival guide for clinicians. California: University of California San Francisco; 2016 (https://www.currytbcenter. ucsf.edu/products/view/drug-resistant-tuberculosis-survival-guide-clinicians-3rd-edition, accessed 10 April 2020).
76. Daley CL. *Mycobacterium tuberculosis* complex. In: Yu V, Merigan TJ & Barriere S (eds.), Antimicrobial Therapy and Vaccines, Williams & Wilkins. 1999:531–6.
77. Holdiness MR. Cerebrospinal fluid pharmacokinetics of the antituberculosis drugs. Clin Pharmacokinet. 1985;10(6):532–4.
78. Loveday M, Hughes J, Sunkari B, Master I, Hlangu S, Reddy T et al. Maternal and infant outcomes among pregnant women treated for multidrug/rifampicin-resistant tuberculosis in South Africa. Clin Infect Dis. 2020;Published online 6 March 2020.
79. Mitnick CD, White RA, Lu C, Rodriguez CA, Bayona J, Becerra MC et al. Multidrug-resistant tuberculosis treatment failure detection depends on monitoring interval and microbiological method. Eur Respir J. 2016;48(4):1160–70.
80. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, Howell P, Everitt D, Crook AM et al. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. New Eng J Med. 2020;382(10):893–902.
81. Drug approval package: Pretomanid [website]. Maryland, United States of America: US Food and Drug Administration; 2019 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/nda/2019/212862Orig1s000TOC. cfm, accessed 28 February 2020).
82. Pretomanid FGK [website]. Amsterdam, The Netherlands: European Medicines Agency; 2020 (https://www. ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/pretomanid-fgk, accessed 5 May 2020).
83. Fox GJ, Mitnick CD, Benedetti A, Chan ED, Becerra M, Chiang C-Y et al. Surgery as an adjunctive treatment for multidrug-resistant tuberculosis:an individual patient data metaanalysis. Clin Infect Dis. 2016;62(7):887–95.
84. Kang MW KH, Choi YS, Kim K, Shim YM, Koh WJ, Kim J. Surgical treatment for multidrug-resistant and extensive drug-resistant tuberculosis. Ann Thorac Surg. 2010;89(5):1597–602.
85. Harris RC, Khan MS, Martin L J, Allen V, Moore DAJ, Fielding K et al. The effect of surgery on the outcome of treatment for multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis. 2016;16(1)(https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879–016–1585–0, accessed 12 June 2016).
86. Chotmongkol V, Jitpimolmard S, Thavornpitak Y. Corticosteroid in tuberculous meningitis. J Med Assoc Thai. 1996;79(2):83–90.
87. Kumarvelu S, Prasad K, Khosla A, Behari M, Ahuja GK. Randomized controlled trial of dexamethasone in tuberculous meningitis. Tubercle Lung Dis. 1994;75(3):203–7.
88. Malhotra HS, Garg RK, Singh MK, Agarwal A, Verma R. Corticosteroids (dexamethasone versus intravenous methylprednisolone) in patients with tuberculous meningitis. Ann Trop Med Parasit. 2009;103(7):625–34.
89. Schoeman J F, Van Zyl LE, Laubscher JA, Donald PR. Effect of corticosteroids on intracranial pressure, computed tomographic findings, and clinical outcome in young children with tuberculous meningitis. Pediatrics. 1997;99(2):226–31.
90. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, Hoang TQ, Do TTO, Nguyen TCT et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. New Eng J Med. 2004;351(17):1741–51.
91. Critchley JA, Young F, Orton L, Garner P. Corticosteroids for prevention of mortality in people with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2013;13(3):223–37.
92. Hakim JG, Ternouth I, Mushangi E, Siziya S, Robertson V, Malin A. Double blind randomised placebo controlled trial of adjunctive prednisolone in the treatment of effusive tuberculous pericarditis in HIV seropositive patients. Heart (British Cardiac Society). 2000;84(2):183–8.
93. Mayosi BM, Ntsekhe M, Bosch J, Pandie S, Jung H, Gumedze F et al. Prednisolone and *Mycobacterium indicus pranii* in tuberculous pericarditis. New Eng J Med. 2014;371(12):1121–30 (https://www.nejm.org/ doi/full/10.1056/NEJMoa1407380#t=article, accessed 06 July 2017).
94. Mayosi BM, Ntsekhe M, Volmink JA, Commerford PJ. Interventions for treating tuberculous pericarditis. Cochrane Database Syst Rev 2002;(4):CD000526.
95. Reuter H, Burgess L J, Louw VJ, Doubell AF. Experience with adjunctive corticosteroids in managing tuberculous pericarditis. Cardiovasc J S Afr. 2006;17(5):233–8.
96. Schrire V. Experience with pericarditis at Groote Schuur Hospital, Cape Town: an analysis of one hundred and sixty cases studied over a six-year period. S Afr Med J. 1959;33:810–7.
97. Strang JI, Kakaza HH, Gibson DG, Allen BW, Mitchison DA, Evans DJ et al. Controlled clinical trial of complete open surgical drainage and of prednisolone in treatment of tuberculous pericardial effusion in Transkei. Lancet. 1988;2(8614):759–64.
98. Strang JI, Kakaza HH, Gibson DG, Girling DJ, Nunn A J, Fox W. Controlled trial of prednisolone as adjuvant in treatment of tuberculous constrictive pericarditis in Transkei. Lancet. 1987;2(8573):1418–22.
99. Report of the expert consultation on immunotherapeutic interventions for tuberculosis (TDR/IRM/07.1). Geneva, Tropical Disease Research:2007 (https://www.who.int/tdr/publications/documents/interventions-tb. pdf, accessed 10 April 2020).
100. Skrahin A, Ahmed RK, Ferrara G, Rane L, Poiret T, Isaikina Y et al. Autologous mesenchymal stromal cell infusion as adjunct treatment in patients with multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis: an open-label phase 1 safety trial. Lancet Respir Med. 2014;2(2):108–22.
101. Skrahin A, Jenkins HE, Hurevich H, Solodovnikova V, Isaikina Y, Klimuk D et al. Effectiveness of a novel cellular therapy to treat multidrug-resistant tuberculosis. J Clin Tuberc Other Mycobact Dis. 2016;4:21–7 (https:// www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405579416300018?via%3Dihub, accessed 04 July 2017).
102. Koh WJ, Kwon OJ, Suh GY, Chung M P, Kim H, Lee NY. Six-month therapy with aerosolized interferon-γ for refractory multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. J Korean Med Sci. 2004;19(2):167–71.
103. Park SK, Cho S, Lee IH, Jeon DS, Hong SH, Smego RA. Subcutaneously administered interferon-gamma for the treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. Int J Infect Dis. 2007;11(5):434–40.
104. Suárez-Méndez R, García-García I, Fernández-Olivera N, Valdés-Quintana M, Milanés-Virelles MT, Carbonell D et al. Adjuvant interferon gamma in patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis: a pilot study. BMC Infect Dis. 2004;4(1)(https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471–2334–4-44, accessed 18 June 2018).
105. Yang Z, Wang L, Guo L, Lin M, Chen X. A short term efficacy of aerosolising inhalation recombinant human gamma interferon in multidrug resistant pulmonary tuberculosis. Journal of the Chinese Anti-Tuberculosis Association. 2009;3(11):600–3.
106. Wallis RS. Lack of a therapeutic role for interferon γ in patients with tuberculosis. Int J Infect Dis. 2014;209(4):627–8.
107. Alipanah N, Jarlsberg L, Miller C, Linh NN, Falzon D, Jaramillo E et al. Adherence interventions and outcomes of tuberculosis treatment: A systematic review and meta-analysis of trials and observational studies. PLoS medicine. 2018;15(7):e1002595.
108. Ho J, Byrne AL, Linh NN, Jaramillo E, Fox GJ. Decentralized care for multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Bull World Health Organ. 2017;95(8):584–93.
109. Cocozza A, Linh N, Jaramillo E. Is effective patient support missing in the global response to multidrug-resistant tuberculosis? Int J Tuberc Lung Dis. 2020;24(6).
110. Delivering comprehensive supportive care to people with drug-resistant tuberculosis. Washington, DC: United States Agency for International Development; 2019 (https://pdf.usaid.gov/pdf\_docs/PA00TNZK.pdf, accessed 1 June 2020).
111. Campbell J, Falzon D, Mirzayev F, Jaramillo E, Migliori G, Mitnick C et al. Improving quality of patient data for treatment of multidrug- or rifampin-resistant tuberculosis. Emerg Infect Dis. 2020;26(3).
112. World Health Organization, Management Sciences for Health, KNCV Tuberculosis Foundation. Electronic recording and reporting for tuberculosis care and control (WHO/HTM/TB/2011.22). Geneva: World Health Organization; 2012 (https://www.who.int/tb/publications/electronic\_recording\_reporting/en/, accessed 20 March 2020).
113. International standards for tuberculosis care. 3rd edition [website]. The Hague: TB CARE 1; (https://www. who.int/tb/publications/ISTC\_3rdEd.pdf, accessed 22 March 2020).

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Додаток I: Дозування за ваговою категорією для лікарських препаратів, що застосовуються у схемах лікування мультирезистентного ТБ, для дорослих та дітей**  **А. Дозування лікарських препаратів, які використовуються у схемах лікування МР-ТБ 2-ого ряду, згідно вагової категорії (пацієнти у віці 15 років і старше)** | | | | | | | | | | |
| **Група** | **Лікарський препарат** | **Добова доза основана на вазі** | **Формулювання** | **Вагові категорії для пацієнтів старше 14 років3** | | | | | **Звичні добові дозиb** | **Коментарі** |
| **30-35 кг** | **36-45 кг** | **46-55 кг** | **56-70 кг** | **>70 кг** |
|  | Левофлоксацин | c | 250 мг таб | 3 | 3 | 4 | 4 | 4 |  |  |
|  | 500 мг таб | 1,5 | 1,5 | 2 | 2 | 2 | 1.5 г |  |
|  | 750 мг таб | 1 | 1 | 1,5 | 1,5 | 1,5 |  |  |
| **A** | Моксифлоксацин  Бедаквілін Лінезолід | Стандартна  доза c,d | 400 мг таб | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 400 мг |  |
|  | Висока дозаc,d | 400 мг таб | 1 або 1.5 | 1,5 | 1.5 або 2 | 2 | 2 | 800 мг |  |
|  | c | 100 мг таб | 4 таблетки у перші 2 тижні; потім 2 таблетки у Пн/Ср/Пт протягом 22 тижнів | | | | | 400 мг |  |
|  | c | 600 мг таб | (<15 р) | (<15 р) | 1 | 1 | 1 | 1.2 г |  |
|  | Клофазимін | c | 50 мг капсула  або таблеткиe | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 100 мг |  |
| **В** | 100 мг капсула  або таблеткиe | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 100 мг |  |
|  | Циклосерин або теризідон | 10-15 мг/кг | 250 мг капсула | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 1 г |  |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Група** | **Лікарський препарат** | **Добова доза основана на вазі** | **Формулювання** | **Вагові категорії для пацієнтів старше 14 років3** | | | | | **Звичні добові дозиb** | **Коментарі** |
| **30-35 кг** | **36-45 кг** | **46-55 кг** | **56-70 кг** | **>70 кг** |
|  | Етамбутол | 15-25 мг/кг | 400 мг таб | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | - |  |
|  | Деламанід | c | 50 мг таб | 2 рази на день | 2 рази на день | 2 рази на день | 2 рази на день | 2 рази на день | 200 мг |  |
|  | Піразинамід | 20-30 мг/кг | 400 мг таб | 3 | 4 | 4 | 4 | 5 |  |  |
|  | 500 мг таб | 2 | 3 | 3 | 3 | 4 |  |  |
|  | Іміпенем-циластатин | c | 500 мг +  500 мг  порошок для  ін’єкцій, флакон  (10 мл) | 2 флакони (1 г + 1 г) 2 рази на день | | | | | - | Вживати з клавулановою кислотою. |
|  | Меропенем | c | 1 г порошку для ін’єкцій, флакон (20 мл) | По 1 флакону 3 рази на день або по 2 флакони 2 рази на день | | | | | - | Вживати з клавулановою кислотою. |
| **С** | Амікацин | 15-20 мг/кг | 500 мг/2 мл  розчин для  ін'єкцій,  ампулаf | 2,5 мл | 3 мл | 3-4 мл | 4 мл | 4 мл | 1 г |  |
|  | Стрептоміцин | 12-18 мг/кг | 1 г порошку для ін'єкцій,  флаконf | Розрахуйте відповідно до використовуваного розведення | | | | | 1 г |  |
|  | Етіонамід  або  Протіонамід | 15-20 мг/кг | 250 мг таб | 2 | 2 | 3 | 3 | 4 | 1 г | Рекомендується приймати дозу одноразово, але можна починати з 2-х розділених доз, поки не покращиться толерантність. |
|  | *P*-аміносаліцилова кислота | 8-12 г/день у  2-3 розділені  дози | ПАС(П-аміносаліцилова кислота) та натрієва  сіль (еквівалент  - 4 г ПАС  кислоти) саше | 1 2 рази на день | 1 2 рази на день | 1 2 рази на день | 1 2 рази на день | 1-1,5  2 рази на день | 12 г |  |
|  | ПАС кислота (4г) саше | 1 2 рази на день | 1 2 рази на день | 1 2 рази на день | 1 2 рази на день | 1-1,5  2 рази на день |  |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Група** | **Лікарський препарат** | **Добова доза основана на вазі** | **Формулювання** | **Вагові категорії для пацієнтів старше 14 років3** | | | | | **Звичні добові дозиb** | **Коментарі** |
| **30-35 кг** | **36-45 кг** | **46-55 кг** | **56-70 кг** | **>70 кг** |
| **Інші лікарські препарати**гр | Ізоніазид | 4-6 мг/кг (стандартна  доза)d | 300 мг таб | 2/3 | 1 | 1 | 1 | 1 | - | 100 мг таблетка ізоніазиду може полегшити введення певних доз. Піридоксин призначають разом із ізоніазидом пацієнтам із ризиком (наприклад, ВІЛ або неправильним харчуванням). |
| 10-15 мг/кг  (Висока доза)d | 300 мг таб | 1,5 | 1,5 | 2 | 2 | 2 |  |
| Клавуланова кислотаh | c | 125 мг  Клавуланова кислота  як амоксицилін/  клавуланат,  500 мг/125 мг табh | 1 2 рази на день | 1 2 рази на день | 1 2 рази на день | 1 2 рази на день | 1 2 рази на день | - | Тільки для використання з карбапенемами. |
| Гатифлоксацин | c | 400 мг таб | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 800 мг | В даний час немає на ринку гатифлоксацину. Гатифлоксацин не застосовується особами <18 років. |
| Претоманіді | c | 200 мг таб | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 200 мг | Використовується лише як частина схеми БПЛ разом з бедаквіліном та лінезолідом. |
| (<15 років): дотримуйтесь окремого графіка дозування для пацієнтів молодше 15 років; bd: 2 рази на день; БПЛ: схема бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду протягом 6–9 місяців; ковпачок: капсула; ВІЛ: вірус імунодефіциту людини; в/м: внутрішньом’язово; в/в: внутрішньовенно; г: грам; кг: кілограм; мл: мілілітр; мг: міліграм; П/С/П: понеділок, середа, п’ятниця; р-н: розчин; сусп: суспензія; MЛС-TБ: ТБ із множинною лікарською стійкістю: MР/Риф-TБ: туберкульоз, стійкий до лікарських препаратів та рифампіцину; вкладка: планшет; ВООЗ: Всесвітня організація охорони здоров'я: Всесвітня організація охорони здоров’я.  а Дозування були встановлені групами з розробки настанов ВООЗ щодо лікування лікарсько-стійкого туберкульозу (оновлені дані за 2018 і 2020 роки) і Глобальної цільовою групою ВООЗ з вивчення фармакокінетики і фармакодинаміки (ФК/ФД) лікарських препаратів для лікування туберкульозу та іншими експертами. Вони засновані на найостанніших оглядах і передовій практиці в області лікування МР/Риф-ТБ. Для певних препаратів дози повідомляли за результатами фармакокінетичного моделювання на основі принципу аллометричного масштабування (Anderson BJ, Holford NH. Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2008;48:303–32). Завдяки фармакокінетичним властивостям деяких лікарських препаратів запропоновані дози можуть перевищувати показники мг/кг на добу, показані тут, для досягнення концентрації в крові, подібної до цільових рівнів у середнього дорослого пацієнта. У пацієнтів <30 кг слід дотримуватися графіку, як для осіб віком <15 років, якщо інше не вказано. Якщо для однієї вагової смуги задано кілька варіантів дози, слід вибрати нижчий чи | | | | | | | | | | |

вищий варіант, залежно від того, знаходиться у пацієнта нижня або вища межа діапазону маси тіла. Більш наближене цільове дозування в мг/кг на добу повинно бути спрямоване і є більш доцільним при пероральній або парентеральній рідинах та за наявності твердих форм різної дози. Слід уникати розподілу таблеток на половинки чи менше, якщо це можливо. Терапевтичний моніторинг лікарських засобів рекомендується застосовувати, коли доза знаходиться у верхньому та нижньому кінцях діапазону, щоб мінімізувати несприятливі терапевтичні наслідки пере- та недостатнього опромінення відповідно (особливо для ін’єкційних засобів, лінезоліду та фторхінолонів).

b Лікарі можуть вирішити перевищити ці значення в окремих випадках для поліпшення терапевтичного ефекту.

c Не пропонується дозування основане на вазі.

d Більш високу дозу можна застосовувати за винятком випадків, коли є: ризик токсичності; очікується, що рівень буде знижений через фармакокінетичні взаємодії, мальабсорбцію або з інших причин; або штам має низьку медикаментозну резистентність.

e Очікується, що таблетки стануть доступними найближчим часом.

f Добова доза основана на вазі становить 6 або 7 днів на тиждень (Пн/Ср/Пт планування може дозволити більш високе дозування). Показані обсяги можуть відрізнятися залежно від підготовки. Стрептоміцин можна розводити трьома різними способами. Для використання в/в об'єм може бути збільшений.

g Амоксицилін/клавуланова кислота рекомендується лише в якості супутнього препарату. Через брак даних останніх аналізів щодо довгострокових схем лікування МЛС-ТБ у дорослих, гатифлоксацин, ізоніазид та тіоацетазон не включаються до таблиці групування лікарських препаратів, що застосовуються для довгострокових схем лікування. Претоманід рекомендується використовувати тільки як частина комплекса схеми лікування БПЛ.

h Випускається лише в поєднанні з амоксициліном як ко-амоксиклав (наприклад, 500 мг амоксициліну/125 мг клавуланової кислоти у поєднанні з фіксованою дозою). Його вводять із кожною дозою карбапенему, або 125 мг 2 рази на день або 125 мг 3 рази на день.

і Використовується від 14 років.

*Детальніше про вживання лікарських препаратів див. у посібнику.*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **B. Дозування лікарських препаратів, що застосовуються в схемах терапії мультирезистентного ТБ 2-ого ряду за ваговою категорією (пацієнти до 15 років) a** | | | | | | | | | | | | |
| **Група** | **Лікарський препарат** | **Добова доза залежно від маси тілаb** | **Формулювання** | **Маса тіла серед пацієнтів, яким ще не виповнилося 15 роківa** | | | | | | | **Звичні добові дозиb** | **Коментарі** |
| **5-6 кг** | **7-9 кг** | **10-15 кг** | **16-23 кг** | **24-30 кг** | **31-34 кг** | **>34 кг** |
| **A** | Левофлоксацин | 15-20 мг/кг | 100 мг тд | 1 | 1,5 | 2 або 3 | 3 або 4 | (>14 р) | (>14 р) | (>14 р) | 1.5 г |  |
| 250 мг таб | 0,5 | 0,5 | 1 або 1.5 | 1.5 або 2 | 2 | 3 | (>14 р) | 1.5 г |  |
| Моксифлоксацин | 10-15 мг/кг | 100 мг тд | 0,8 | 1,5 | 2 | 3 | 4 | (>14 р) | (>14 р) | 400 мг | Використовувати 10 мг/кг протягом <6 місяців. |
| 400 мг табc | 2 млc | 3 млc | 5 млc | 0,5 або 0,75 | 1 | (>14 р) | (>14 р) | 400 мг |
| Бедаквілін | - | 100 мг таб | - | - | - | 2 таблетки 1 раз на день протягом 2 тижнів;  потім  1 таб по Пн/Ср/Пт протягом  22 тижнів | | 4 таблетки 1 раз на день протягом 2 тижнів;  потім  2 таб по Пн/Ср/Пт протягом  22 тижнів | | - | Тільки у пацієнтів віком> 5 років (нижча доза від 15–29 кг; більша доза від> 29 кг). |
|  |  | 20 мг тд | - | - | - | 10 дисперсійних таблеток 1 раз на день протягом 2 тижнів;  потім 5 дисперсійних таблеток 1 рази на день по Пн/Ср/Пт  протягом 22 тижнів | | 20 дисперсійних таблеток 1 раз на день протягом 2 тижнів;  потім 10 дт по Пн/Ср/Пт  протягом 22 тижнів | |  |
| Лінезолід | 15 мг/кг <16 кг | 20 мг/мл сусп | 4 мл | 6 мл | 8 мл | 11 мл | 14 мл | 15 мл | 20 мл d | 600 мг |  |
| 10-12 мг/кг >15 кг | 600 мг табc | 0,25 | 0,25 | 0,25 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,75 d |  |  |
| **В** | Клофазимін | 2-5 мг/кг | 50 мг капсула  або таблеткиe | 1 черговий день | 1 черговий день | 1 черговий день | 1 | 2 | 2 | (>14 р) | 100 мг | Надати в альтернативні дні, якщо доза в мг/кг/день занадто висока. |
| 100 мг капсула  або таблеткиe | Пн/Ср/Пт | Пн/Ср/Пт | 1 черговий день | 1 черговий день | 1 | (>14 р) | (>14 р) | 100 мг |
| Циклосерин або теризідон | 15-20 мг/кг | 125 мг міні капсули  (циклосерин)с | 1 | 1 | 2 | 3 | 4 | (>14 р) | (>14 р) | 1 г |  |
| 250 мг капсулаc | 4-5 млc | 5-6 млc | 7-10 млc | 2 | 2 | 2 | (>14 р) | 1 г |  |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Група** | **Лікарський препарат** | **Добова доза залежно від маси тілаb** | **Формулювання** | **Маса тіла серед пацієнтів, яким ще не виповнилося 15 роківa** | | | | | | | **Звичні добові дозиb** | **Коментарі** |
| **5-6 кг** | **7-9 кг** | **10-15 кг** | **16-23 кг** | **24-30 кг** | **31-34 кг** | **>34 кг** |
| **С** | Етамбутол | 15-25 мг/кг | 100 мг тд | 1 | 2 | 3 | 4 | - | - | (>14 р) | - |  |
| 400 мг табc | 3 млc | 4 млc | 6 млc | 1 | 1 або 1.5 | 2 | (>14 р) |
| Деламанід | - | 50 мг таб | - |  |  |  | 1 2 рази на день | 1 2 рази на день | 2 рази на день | 200 мг | Тільки пацієнти у віці> 2 років (25 мг 2 рази на день за 3–5 років; 50 мг 2 рази на день за 6–11 років; 100 мг 2 рази на день за 12–17 років). |
| Піразинамід | 30-40 мг/кг | 150 мг тд | 1 | *2* | 3 | 4 або 5 | - | - | (>14 р) |  |  |
| 400 мг таб | 0,5 | 075 | 1 | 1.5 або 2 | 2,5 | 3 | (>14 р) | - |  |
| 500 мг таб | 0,5 | 0,5 | 0,75 або 1 | 1,5 | 2 | 2,5 | (>14 р) |  |  |
| Іміпенем- циластатин | - | 500 мг +  500 мг порошку  для ін’єкцій, флакон  (10 мл) | - | - | - | - | - | - | - | - | Не застосовується пацієнтами віком <15 років (застосовують меропенем). |
| Меропенем | 20-40 мг/кг кожні 8  годин | 1 г порошку для  ін’єкцій, флакон  (20 мл) | 2 мл | 4 мл | 6 мл | 8-9 мл | 11 мл | (>14 р) | (>14 р) | - | Вживати з клавулановою кислотою. |
| Амікацин | 15-20 мг/кг | 500 мг/2 мл  розчин для  ін'єкцій,  ампулаg | 0,4 мл | 0,6 мл | 0,8-1,0 мл | 1,2-1,5 мл | 2,0 мл | (>14 р) | (>14 р) | 1 г |  |
| Стрептоміцин | 20-40 мг/кг | 1 г порошку для ін’єкцій, флаконg | Розрахуйте відповідно до використовуваного розведення | | | | | (>14 р) | (>14 р) | 1 г |  |
| Етіонамід або протіонамід | 15-20 мг/кг | 125 мг тд (етіонамід) | 1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 4 | (>14 р) | 1 г |  |
| 250 мг таб | 0,5 | 0,5 | 1 | 2 | 2 | 2 | (>14 р) | 1 г |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Група** | **Лікарський препарат** | **Добова доза залежно від маси тілаb** | **Формулювання** | **Маса тіла серед пацієнтів, яким ще не виповнилося 15 роківa** | | | | | | | **Звичні добові дозиb** | **Коментарі** |
| **5-6 кг** | **7-9 кг** | **10-15 кг** | **16-23 кг** | **24-30 кг** | **31-34 кг** | **>34 кг** |
| **С** | *П*-аміносаліцилова кислота |  | ПАС кислота (4г) саше | 0,5-0,75 г 2 рази на день | 0,75-1 г 2 рази на день | 1-2 г 2 рази на день | 2-3 г 2 рази на день | 3-3,5 г 2 рази на день | (>14 р) | (>14 р) | - | Повну дозу можна давати один раз на день, якщо переноситься. |
| 200-300 мг/кг у 2 прийоми | ПАС(п-аміносаліцилова кислота) та натрієва сіль  (дорівнює  4 г ПАС кислоти)  саше | 0,5-0,75 г 2 рази на день | 0,75-1 г 2 рази на день | 1-2 г 2 рази на день | 2-3 г 2 рази на день | 3-3,5 г 2 рази на день | (>14 р) | (>14 р) |  |
| дози | ПАС(п-аміносаліцилова кислота) та натрієва сіль  60% w/w (9,2 г;  дорівнює  4 г ПАС кислоти)  саше | 1,5 г 2 рази на день | 2-3 г 2 рази на день | 3-4 г 2 рази на день | 4 або 6 г 2 рази на день | 6 або 8 г 2 рази на день | 8-12 г 2 рази на день | 8-12 г 2 рази на день | - |
| Інші медикаментиh | Ізоніазид | 15-20  мг/кг  (висока доза) | 50 мг / 5 мл роз | 8-10 мл | 15 мл | 20 мл | - | - | - | - | - | 300 мг таблетки ізоніазиду можна застосовувати пацієнтам > 20 кг. Піридоксин завжди призначають з високою дозою ізоніазиду дітям (12,5 мг 1 раз на день у віці <5 років та 25 мг 1 раз на день у віці> 4 роки). |
| 100 мг таб | 1 | 1,5 | 2 | 3 | 4 | 4 | (>14 р) |
| Клавуланова кислотаі | - | 62,5 мг  Клавуланова кислота  як амоксицилін/  клавуланат,  250 мг/62.5 мг,  порошок для перорального застосування  Розчину, 5 мл | 2 мл 2 рази на деньі | 3 мл 2 рази на деньі | 5 мл 2 рази на деньі | 8 мл 2 рази на деньі | 10 мл 2 рази на деньі | (>14 р) | (>14 р) | - | Тільки для використання з карбапенемами. |
| (> 14 років): дотримуйтесь окремого графіка дозування для пацієнтів віком від 14 років; чер: почергово; bd: 2 рази на день; кап: капсула; dt: таблетки дисперговані; г: грам; в/м: внутрішньом’язово; в/в: внутрішньовенно; кг: кілограм; мл: мілілітр; мг: міліграм; П/С/П: Понеділок, середа, п’ятниця; р-н: розчин; сусп: суспензія; таб: таблетка. | | | | | | | | | | | | |

а Дозування були встановлені групами з розробки настанов ВООЗ щодо лікування лікарсько-стійкого туберкульозу (оновлені дані за 2018 і 2020 роки) і Глобальної цільовою групою ВООЗ з вивчення фармакокінетики і фармакодинаміки (ФК/ФД) лікарських препаратів для лікування туберкульозу та іншими експертами. Вони засновані на найостанніших оглядах і передовій практиці в області лікування МР/Риф-ТБ. Для певних препаратів дози повідомляли за результатами фармакокінетичного моделювання на основі принципу аллометричного масштабування (Anderson BJ, Holford NH. Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2008;48:303–32). Завдяки фармакокінетичним властивостям деяких лікарських препаратів запропоновані дози можуть перевищувати показники мг/кг на добу, показані тут, для досягнення концентрації в крові, подібної до цільових рівнів у середнього дорослого пацієнта. Пацієнти з масою > 30 кг повинні дотримуватись графіку, як для пацієнтів > 14 років, якщо не вказано інше. Якщо для одного вагового діапазону надаються множинні дози, то вибирається нижчий або вищий варіант в залежності від того, чи знаходиться пацієнт на нижчому або вищому межі діапазону маси тіла. Більш наближене цільове дозування в мг/кг/д повинно бути спрямоване і є доцільнішим при пероральних або парентеральних розчинах та за наявності твердих форм різної дози. Слід уникати розділення таблеток на половинки чи менші частини, якщо це можливо. Терапевтичний моніторинг лікарських препаратів рекомендується застосовувати, коли доза знаходиться у верхньому та нижньому діапазонах, щоб мінімізувати несприятливі терапевтичні наслідки пере- та недостатнього опромінення відповідно (особливо для ін’єкційних засобів, лінезоліду та фторхінолонів).

b Лікарі можуть вирішити перевищити ці значення в окремих випадках для поліпшення терапевтичного ефекту.

c Розчинення у 10 мл води може полегшити введення препаратів пацієнтам у категоріях з меншою вагою та уникнути фракції твердих рецептур, хоча біодоступність є невизначеною (бажано використовувати дисперговані таблетки, якщо вони є).

d Для осіб > 44 кг пропонується доза у розмірі 600 мг.

e Очікується, що таблетки стануть доступними найближчим часом.

f Може застосовуватися дітьми 3–5 років. Якщо дати дітям таблетку 50 мг, то це не призведе до його накопичення у крові, що спостерігалося в ході випробувань з використанням спеціальних 25 мг дитячих таблеток. Біодоступність може бути додатково змінена, коли таблетку 50 мг розщеплюють, подрібнюють або розчиняють.

f Добова доза основана на вазі становить 6 або 7 днів на тиждень (П/С/П планування може дозволити більш високе дозування). Показані обсяги можуть відрізнятися залежно від підготовки. Стрептоміцин можна розводити трьома різними способами. Дозування ближче до верхньої межі мг/кг/добу є більш бажаним. Для використання в/в об'єм може бути збільшений.

h Ці препарати рекомендується застосовувати лише як супутні препарати (амоксицилін/клавуланова кислота) або не включати через відсутність даних останнього аналізу щодо довгострокових схем лікування МР-ТБ у дорослих (ізоніазид).

i Випускається лише в поєднанні з амоксициліном, як ко-амоксиклав. Тільки для використання з карбапенемами, і в цьому випадку вони даються разом, наприклад 125 мг 2 рази на день або 125 мг 3 рази на день у діапазоні маси тіла від 24 до 30 кг.

*Детальніше про вживання лікарських препаратів див. у посібнику.*

Для отримання додаткової інформації звертайтеся до:

**Всесвітня організація охорони здоров’я**

20, Avenue Appia CH-1211 Geneva 27 Switzerland

Веб-сайт глобальної протитуберкульозної

програми: www.who.int/tb



**Всесвітня організація охорони здоров’я**